

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Das mesonephroide Adenokarzinom -
eine seltene Neoplasie der
Harnblase**

Bannowsky A, Egberts JH

Jünemann KP

Martinez y Portillo FJ

Sotelino JA, Stübinger H

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (2)*

(Ausgabe für Österreich), 8-10

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (2)*

(Ausgabe für Schweiz), 7-9

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (2)*

(Ausgabe für Deutschland), 5-7

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

Das mesonephroide Adenokarzinom – eine seltene Neoplasie der Harnblase

A. Bannowsky, J. A. Sotelino, J. H. Egberts, H. Stübinger, F. J. Martinez y Portillo, K.-P. Jünemann

Mesonephroide Adenokarzinome der Harnblase stellen höchstwahrscheinlich eine maligne Form der nephrogenen Adenome oder der nephroiden Metaplasie dar. Diese Neoplasie ist in der Harnblase extrem selten und es sind derzeit nach unserem Wissen nur 10 Fälle in der Literatur beschrieben. Wir berichten über einen weiteren Fall eines mesonephroiden Adenokarzinoms der Harnblase, welches durch radikale Zystektomie mit begleitender Sigmaresektion behandelt wurde.

Mesonephroid adenocarcinoma of the bladder may be a malignant form of nephrogenic adenoma or nephroid metaplasia. The lesion is extremely rare in the urinary bladder, and to our knowledge only 10 cases have been reported in the literature. We report another case of mesonephroid adenocarcinoma of the bladder which was treated by radical cystectomy and accompanied by sigmoidectomy. J Urol Urogynaekol 2004; 11 (2): 8–10.

Primäre Adenokarzinome der Harnblase sind selten. Sie kommen in 0,5 % bis 2 % aller Harnblasenkarzinome vor. Beim mesonephroiden oder klarzelligem Adenokarzinom handelt es sich um eine Variante des primären Adenokarzinoms der Harnblase. Diese Neoplasie stellt eine extreme Seltenheit in der Urologie dar. Angaben zur Inzidenz liegen nicht vor. Nach ausgiebiger Literaturrecherche sind uns bislang nur 10 beschriebene Fälle mesonephroider Adenokarzinome in der Harnblase bekannt. Sie stellen sehr wahrscheinlich das maligne Gegenstück zu den nephrogenen Adenomen dar, welche mit über 100 beschriebenen Fällen einen deutlich höheren Anteil an den Neoplasien der Harnblase ausmachen [1].

Mesonephroide Adenokarzinome kommen in den Ovarien und in angeborenen Urethraldivertikeln bei Frauen sehr häufig vor [2, 3]. Der erste Fall von einem mesonephroiden Adenokarzinom wurde 1968 von Dow

und Young beschrieben [4]. Ähnliche Berichte wurden seitdem von verschiedenen Autoren veröffentlicht [5–10]. Eine Hämaturie mit eventuell begleitender Dysurie ist die vorherrschende klinische Symptomatik, wobei Frauen doppelt so häufig wie Männer erkranken.

Kasuistik

Ein 67jähriger Patient wurde uns mit seit 2 Wochen bestehenden progredienten Unterbauchschmerzen und begleitender Dys- und Algurie vorgestellt. Hausärztlicherseits war bei Verdacht auf eine Zystitis eine antibiotische Therapie durchgeführt worden, welche jedoch keine Besserung der Beschwerden erbracht hatte.

Die körperliche Untersuchung ergab einen altersentsprechend guten Allgemeinbefund bei leicht adipösem Ernährungszustand. Die hämatologischen und biochemi-

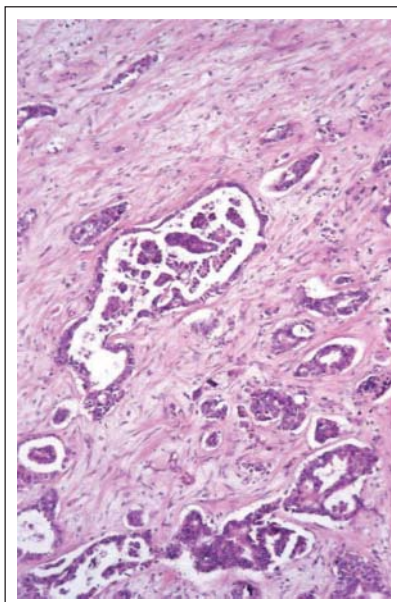


Abbildung 1: Teils papillärer, teils tubulärer Aufbau der Karzinominfiltrate aus der Harnblase (Hämatoxylin- & Eosin-Färbung (HE), x 40).

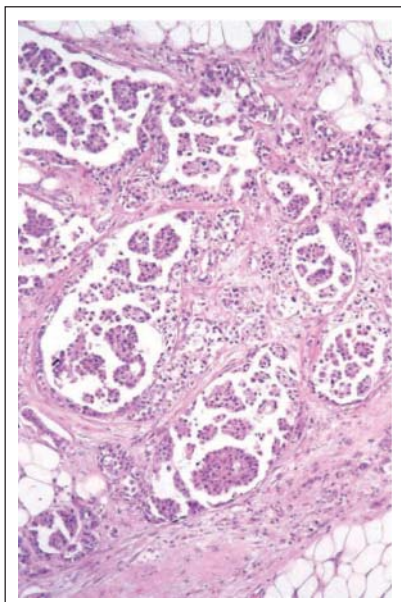


Abbildung 2: Tumorf infiltration der Harnblasenwand, Tumorzellen mit weitem, hellem Zytoplasma und deutlich dyschromatischen, polymorphen Zellkernen mit prominenten Nukleolen (HE, x 40)

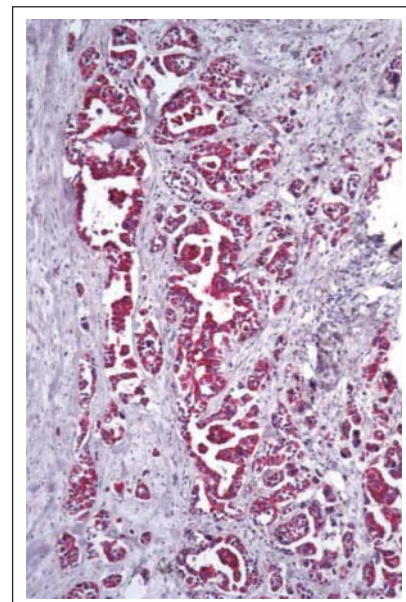


Abbildung 3: Deutliche Reaktivität der Tumorzellen mit den Antikörpern Cam5.2 (Cam5.2 x 40)

Aus der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Andreas Bannowsky, Klinik für Urologie der Universitätskliniken Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 7, D-24105 Kiel, E-mail: abannowsky@urology.uni-kiel.de

Diskussion

schen Serumlaborparameter waren normwertig. Eine Hämaturie konnte nicht nachgewiesen werden. Sonographisch zeigte sich eine breitbasig aufsitzende, polypöse Raumforderung der Harnblase, ca. 5,8 x 2,2 cm, mit Binnenperfusion an der rechten Seitenwand, sowie eine Harnstauungsniere rechts I.–II. Grades. In der Zystoskopie stellte sich ein papillärer, teils solider Tumor an der rechten Seitenwand, am Blasendach und -boden dar. Das rechte Ureterostium war aufgrund des ausgedehnten Tumorbefalls nicht einsehbar.

Die histologische Aufarbeitung der Gewebeproben nach transurethraler Resektion des Tumors ergab ein gering differenziertes papilläres Urothelkarzinom mit Muskelinvasion und begleitender chronischer Zystitis. Zum Ausschluß einer Metastasierung wurde ein Computertomogramm des Abdomens und des Thorax angefertigt, welches eine breite zirkuläre Blasenwandverdickung ohne Hinweis auf organüberschreitendes Wachstum zeigte. Eine lymphogene oder Organmetastasierung war nicht nachweisbar. Die Ganzkörperskelettszintigraphie ergab keinen Nachweis von Skelettfilialen.

Nach Überprüfung der Nierenfunktion mittels Nierenfunktionsszintigraphie, die eine nahezu funktionslose rechte Niere (< 5 %) zeigte, erfolgte eine radikale Zystektomie mit Anlage eines orthotopen kontinenten Harnblasenersatzes (Ileum-Neoblase), einschließlich Nephroureterektomie rechts, sowie eine Sigmaresektion aufgrund einer intraoperativ festgestellten Infiltration des Blasen Tumors ins Colon sigmoideum. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos.

Histologisch wurde nun ein ausgedehntes invasives, mäßig differenziertes Adenokarzinom gefunden, welches histomorphologisch und immunhistochemisch einem mesonephroiden Karzinom entsprach. Die pathologische Klassifikation ergab pT4 pN0 M0 G2 (UICC 1997). Aufgrund des organüberschreitenden Wachstums wurde bei dem Patienten eine systemische adjuvante Polychemotherapie mit Gemcitabine und Cisplatin durchgeführt. Im bisherigen Follow-up über 6 Monate ist der Patient bis heute beschwerde- und rezidivfrei.

Histopathologie

Neben einem regelhaften oberflächlichen Urothel zeigen sich fokale deutliche Irregularitäten in der Schichtung mit polymorphen und dyschromatischen, stark vergrößerten Zellkernen in allen Epithelschichten. Die Harnblasenwand ist infiltriert durch einen drüsigen, tubulär und papillär wachsenden Tumor (Abb. 1) aus Zellen mit weitem, häufig hellem Zytoplasma und deutlich dyschromatischen, polymorphen Zellkernen mit prominenten Nukleolen (Abb. 2). Zahlreiche atypische Mitosefiguren und immer wieder hyperchromatische Riesenkernkerne, sowie gelegentlich mehrkernige Tumorzellen infiltrieren bis in das perivesikale Fettgewebe. Eine urotheliale Differenzierung ist in dem Harnblasenkarzinom nicht erkennbar. In der immunhistochemischen Aufarbeitung zeigen die adenoid wachsenden Tumorzellen durchwegs eine starke Expression von Zytokeratin 7 und Zytokeratin 19, eine deutliche Reaktivität mit den Antikörpern Cam5.2 (Abb. 3) und 34BetaE12 sowie eine fokale Expression von Zytokeratin 20. Insgesamt sprechen diese Befunde für das Vorliegen eines mesonephroiden Adenokarzinoms der Harnblase.

Das Harnblasenkarzinom ist der zweithäufigste maligne Tumor des Urogenitaltraktes. Primär epitheliale bösartige Harnblasenkarzinome sind in 90 % urotheliale Ursprungs, weitere sind die seltenen Plattenepithel- (3–5 %) und Adenokarzinome (0,2–2 %) sowie die Sarkome oder Metastasen anderer Primärtumoren.

Bei Adenokarzinomen der Harnblase sind die primär vesikalen von denen vom Urachus ausgehenden oder von metastatischen Absiedlungen anderer Adenokarzinome (Magen, Kolon / Rektum, Endometrium, Prostata, Mamma) zu unterscheiden. Männer erkranken 3 x so häufig wie Frauen. Betroffen sind meist Patienten im höheren Lebensalter. Primäre Adenokarzinome kommen häufiger im Bereich des Trigonums, an der lateralen Blasenwand sowie Blasendach vor, während urachale Karzinome am Blasendach und seltener an der Blasen vorderwand anzu treffen sind [11–15].

Zu den insgesamt fünf histopathologischen Varianten des primären vesikalen Adenokarzinoms gehören das – häufiger vorkommende – glanduläre Karzinom, das kolloide und das papilläre Adenokarzinom sowie das Siegelringzell- und letztendlich das mesonephroide oder Klarzellkarzinom [11, 12, 14, 16, 17]. Diese können histologisch als einzelne Struktur oder als Kombination mehrerer Varianten vorkommen [12]. Obwohl die Adenokarzinome der Harnblase insgesamt häufiger beim männlichen Geschlecht anzutreffen sind, entspricht diese Geschlechtsverteilung nicht jener der mesonephroiden Variante. Bei den bisherigen publizierten Fällen des mesonephroiden Adenokarzinoms ist das weibliche Geschlecht im Verhältnis 2:1 betroffen. Mesonephroide Adenokarzinome können auch im Bereich der Harnröhre auftreten, wobei diese dann ebenfalls häufiger beim adulten weiblichen Geschlecht beschrieben werden [18].

Sehr schwierig – aufgrund der großen histologischen Ähnlichkeit – ist die Unterscheidung des mesonephroiden Adenokarzinoms zur gutartigen nephroiden Metaplasie [7, 11, 18]. Die nephroide Metaplasie ist eine seltene Läsion, welche sich auf die Lamina propria des unteren Harntraktes beschränkt [1]. Ursächlich kann sie aus traumatischen Schädigungen der urothelialen Schleimhaut resultieren oder in mesonephritischen Überbleibseln des unteren Harntraktes auftreten, vor allem im Bereich des Trigonums der Harnblase oder der Urethra. Ein gemeinsames Vorliegen der nephroiden Metaplasie mit einem Transitionalzellkarzinom ist ebenfalls möglich.

Initial wurde diese Läsion von Davis 1949 als Hamartom beschrieben. Im weiteren Verlauf veröffentlichten Freidman und Kuhlenbeck 8 weitere Fälle und beschrieben sie 1950 als nephrogene Adenome aufgrund ihrer charakteristischen Ausbildung epithelialer Tubuli, vergleichbar den renalen Sammelrohren [19]. Die epithelialen Zellen haben ein klarzelliges Zytoplasma ggf. mit Vakuolenbildung und einheitlichen Zellkernen, in der gutartigen Form ohne Mitosen. Gelegentlich befinden sich die Zellkerne am Zellapex, so daß sie der Zelle ein Feuerstein-artiges Aussehen verleihen. Die maligne Form ist durch mitotische Figuren und/oder durch Invasion der Zellverbände in die Muskulatur gekennzeichnet. Bei oberflächlichen Tumoren ist aus diesem Grunde die Unterscheidung zwischen nephrogenen Adenomen und mesonephroiden Adenokarzinomen erschwert [7].

Sorensen et al. [1] gaben an, daß nahezu alle Fälle nephrogener Metaplasien auf vorhergegangene traumatische Schädigungen des Urothels zurückzuführen seien. Das Intervall bis zur Ausbildung einer Metaplasie kann zwischen einem Monat und einigen Jahren betragen. Als mögliche traumatische Schädigungsmechanismen können Infektionen, instrumentelle Manipulationen, Katheterisierungen, Steine, angeborene Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, Immunsuppression oder auch Immunotherapie mittels BCG-Instillationen ursächlich verantwortlich gemacht werden [1]. Eine angeborene embryonale Ursache für die Ausbildung einer nephrogenen Metaplasie konnte allerdings nicht endgültig ausgeschlossen werden. Es wurde auch die Assoziation einer nephrogenen Metaplasie mit einem Adenokarzinom beschrieben, doch konnte nicht bewiesen werden, daß eine nephrogene Metaplasie zwangsläufig maligne entartet. Mesonephroide Tumoren mit einer klarzelligen Morphologie und papillären sowie auch tubulären Strukturen, die vom Ovar oder dem weiblichen Genitaltrakt ausgehen, werden häufiger beschrieben. Sie entstehen aus Überbleibseln mesonephritischen Gewebes, hier besonders dem Müller'schen Gang bei Männern und Frauen. Ähnliche Tumoren sind auch in den Samenblasen und der prostatistischen Urethra beschrieben worden [6].

Malignitätskriterien des mesonephroiden Adenokarzinoms sind der Zellkernpleiomorphismus, die zelluläre Anaplasie und der Mitosereichtum sowie das Fehlen der Basalmembran [7]. Differentialdiagnostisch ist bei malignen Wachstumsformen das mesonephroide Adenokarzinom gegenüber klarzelligen Varianten urothelialer Karzinome abzugrenzen. Diese besitzen zwar ebenfalls eine Klarzellmorphologie, differenzieren sich jedoch von diesen durch das Fehlen des pathognomischen tubulären Wachstums [18].

Mesonephroide Adenokarzinome können ein invasives und äußerst aggressives Wachstumsverhalten zeigen, wodurch sich die frühzeitige Indikation zur radikalen Operation stellt [5, 7]. Die klinisch-pathologische Klassifikation folgt dem TNM-System der UICC. Oberflächliche Tumoren können noch durch die vollständige transurethrale Resektion beherrscht werden. Eine regelmäßige, in kurzen Intervallen durchgeführte Nachsorge ist in diesen Fällen unabdingbar. In einem Fall wurde ein mesonephroides Adenokarzinom erfolgreich einer adjuvanten systemischen Polychemotherapie zugeführt [10]. Allerdings liegen hierüber keine ausreichenden Langzeitdaten vor. Die Radiosensitivität dieser Tumorentität ist bislang unklar.

Die Prognose sämtlicher histologischer Arten des Adenokarzinoms der Harnblase, auch des mesonephroiden Karzinoms, ist schlecht und hängt in erster Linie vom Tumorstadium (Invasionstiefe) ab [12]. Ursächlich hierfür ist, daß bei Diagnosestellung meist ein fortgeschrittenes Tumorstadium besteht. Die berichteten 5 Jahres-Über-

lebensraten sind niedrig (18–55 %) [12, 14], nicht zuletzt aufgrund einer fehlenden erfolgversprechenden Therapie.

Bei unserem Patienten ist aufgrund des organüberschreitenden Wachstums eine systemische adjuvante Polychemotherapie trotz unzureichender Datenlage erfolgreich durchgeführt worden. Zur Zeit lebt der Patient im 6. postoperativen Monat beschwerde- und rezidivfrei. Es sind regelmäßige vierteljährliche Nachsorgekontrollen geplant, um eine frühzeitige Progression schon im Anfangsstadium rechtzeitig diagnostizieren und ggf. erneut chirurgisch therapieren zu können.

Literatur:

1. Sorensen FB, Jacobsen F, Nielsen JB, Mommsen S. Nephroid metaplasia of the urinary tract – a study of literature, with contribution of 5 new immunohistochemically studied cases, including one examined by electron microscopy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1987; 95 (Sect A): 67–81.
2. Okubo Y, Fukui I, Sakano Y. Mesonephric adenocarcinoma arising in a female urethral diverticulum. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996; 87: 1138–41.
3. Jacobsen F, Sorensen FB, Nielsen JB, Mommsen S. Mesonephroid adenocarcinoma in urethral diverticulum treated with diverticulectomy. Case review and review of literature. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 125 (Suppl): 149–53.
4. Dow JA, Young JD. Mesonephric adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1968; 100: 466–9.
5. Skor AB, Warren MM. Mesonephric adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1977; 10: 64–5.
6. Cantrell BB, Leiffer G, Deklerk DP, Eggleston JC. Papillary adenocarcinoma of the prostatic urethra with clear cell appearance. *Cancer* 1981; 48: 2661–7.
7. Schultz RE, Bloch MJ, Tomaszewski JE, Brook SJ, Hanno PM. Mesonephric adeno-carcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 132: 263–5.
8. Butterworth DM, Haboubi NY, Lupton EW. Mixed mesonephric adenocarcinoma and transitional cell carcinoma of the bladder. *Histopathology* 1990; 16: 601–4.
9. Minervini R, Urbano U, Fiorentini L. Mesonephric adenocarcinoma of bladder. *Eur Urol* 1984; 10: 141–2.
10. Doddamani D, Ansari MS, Gupta NP, Aron M, Singh I, Datta Gupta S. Mesonephroid Adenocarcinoma of the bladder and urethra: a case report. *Int Urogynecol J* 2002; 13: 47–9.
11. Abenoza P, Manivel C, Fraley EE. Primary adenocarcinoma of urinary bladder. Clinicopathologic study of 16 cases. *Urology* 1987; 29: 9–14.
12. Anderström C, Johansson SL, von Schultz L. Primary adenocarcinoma of urinary bladder. A clinicopathologic and prognostic study. *Cancer* 1983; 52: 1273–80.
13. Burnett AL, Epstein JI, Marshall FF. Adenocarcinoma of urinary bladder: classification and management. *Urology* 1991; 37: 315–21.
14. El-Mekresh MM, El-Baz MA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol* 1998; 82: 206–12.
15. Gill HS, Dhillon HK, Woodhouse CR. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1989; 64: 138–42.
16. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991; 67: 2165–72.
17. Nouhou H, Sanda G. Primary adenocarcinoma of the bladder. Apropos of 2 cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1991; 39: 166–8.
18. Young RH, Scully RE. Clear cell adenocarcinoma of the bladder and urethra. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 816–26.
19. Freidman NB, Kuhlenbeck H. Adenomatoid tumours of the bladder reproducing renal structures (nephrogenic adenomas). *J Urol* 1950; 64: 657.



Dr. med. Andreas Bannowsky

Geboren 1972 in Oldenburg i. O., Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Promotion zum Dr. med. 2001 in Kiel. Seit 2000 Assistenzarzt der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Derzeitig Ausbildung zum Facharzt für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Leitender wissenschaftlicher Mitarbeiter des neurourologischen Labors der Universitätsklinik Kiel. Seit 2001 Studienbeauftragter im Bereich Uroonkologie der Klinik für Urologie. Studienaufenthalte in New Orleans und Los Angeles (UCLA).

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](#)