Urothelkarzinom

Lernt die Pathologie von der Molekularpathologie?

Klinisch-pathologische Sonderstellung des Urothelkarzinoms

Das Urothelkarzinom ist in großen populationsbezogenen Registern der häufigste Tumor, jedoch zählt es in gesundheitsökonomischen Überlegungen auf Grund der vielfältigen medizinischen Interventionen und langjährigen intensiven Nachsorge zu den kostenintensivsten. Nach wie vor gibt es keine evidenzbasierte Früherkennungsstrategie, obwohl die vorhandenen nichtinvasiven Marker (zellbasierte ebenso wie diverse Proteine) paradoxerweise höhere Sensitivität und Spezifität aufweisen als etwa der Einsatz von PSA beim Prostatakarzinom. Ebenso fehlen selektive Indikatoren für die Risikostratifizierung und individuelle Prognostik. Aus diesen Besonderheiten heraus und wegen der guten Zugänglichkeit zur konsekutiven Gewebegewinnung hat sich in den letzten Jahren eine Fülle neuer Erkenntnisse aus der molekularen Pathologie zum Urothelkarzinom ergeben, die viele Felder der oben beschriebenen Merkmale berühren und Konsequenzen für die klinisch-pathologische Klassifikation und Diagnostik provozieren. Die pathologische Klassifikation wurde nach einer längeren Phase der Stabilität [8] relativ kurzfristig mehrfach modifiziert [3]; eine weitere Umformulierung ist in Vorbereitung. Es erscheint daher reizvoll zu fragen, wie weit die neuen molekularen Konzepte zur Tumorentwicklung und -progression in die Klassifikationsprinzipien der histologischen Diagnostik eingehen, um damit

die beschriebenen offenen klinisch-pathologischen Fragestellungen zu lösen.

Zentrale molekularpathologische Prinzipien zur Pathogenese und Progression des Urothelkarzinoms

Zwei Pathways

Auf Grund vielfältiger valider Befunde herrscht übereinstimmend die Vorstellung, dass sich das Urothelkarzinom in zwei unterschiedlichen molekularen Entwicklungswegen ausbildet (Abb. 1): einerseits der nichtinvasive, niedrig-maligne papilläre Tumor über den Weg der Urothelhyperplasie mit charakteristischen chromosomalen Deletionen und Mutationen, andererseits der invasive Tumor höheren Malignitätsgrades aus dem Carcinoma in situ des Urothels mit früh auftretenden Mutationen von p53.

Klonalität

Viele Analysen haben sich mit der klonalen Entwicklung metachroner Urothel-

tumoren beschäftigt. In Auseinandersetzung mit der vorherrschenden Feldtheorie von L. Koss [5], nach welcher unterschiedliche Felder des Urothels unabhängig voneinander individuelle Progressionsmuster und -geschwindigkeiten entwickeln, erlangte man die Erkenntnis, dass zumindest ein großer Teil der Urothelkarzinome monoklonal entsteht und sich so auch über die anatomischen Räume hinaus ausbreitet, z. B. aus der Harnblase in das Nierenbecken [10], wenn auch in späteren Phasen der Tumorentwicklung eine klonale Evolution feststellbar ist, die die ursprüngliche monoklonale Natur überdeckt. In jedem Fall impliziert die Vorstellung einer intraluminalen bzw. intraepithelialen Motilität (Abb. 2) neue Überlegungen sowohl zur zellbiologischen Ausstattung dieser wandernden Vorläufer- oder Tumorzellen als auch zu ihrer klinisch-pathologischen Einschätzung. Hieraus ergeben sich neue und interessante Forschungsansätze, auch im Hinblick auf eine hier eventuell zu beobachtende Stammzeleigenschaft.

Abb. 1 ▶ Duale Pathogenese des Urothelkarzinoms

Abb. 2 ▲ Intraepitheliale Motilität (a) und/oder intraluminal Metastasierung (b)

WHO 1972	WHO 2004
Papillom	Papillom
Papilläres Karzinom Grad 1	PUNLMP
Papilläres Karzinom Grad 2	niedrig-malignes Karzinom
Papilläres Karzinom Grad 3	hoch-malignes Karzinom

Abb. 3 ◀ Grading der nichtinvasiven Urotheltumoren

Molekulare Befunde bei histologisch-benigen Veränderungen

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass histologisch als benigne eingestufte Befunde (z. B. Hyperplasie des Urothels) molekulare Veränderungen aufweisen, die analog zum synchron nachweisbaren Tumor (Deletion 9p und 9q; [9]) sind. Diese Deletion scheint vor der Mutation des FGFR („fibroblast growth factor receptor“) aufzutreten [11].

Invasion als dominanter biologischer Faktor aus molekularpathologischer Sicht

Insbesondere Expressionsanalysen invasiver und nichtinvasiver Urotheltumoren haben übereinstimmend gezeigt, dass sich die Signaturen von nichtinvasiven Tumoren (pTA) signifikant von denen der invasiven unterscheiden. Dabei zeigen pT1-Karzinome weitgehend Ähnlichkeit mit pT2-Tumoren [12]. Eine besondere Rolle kommt bei den nichtinvasiven Tumoren offenbar dem FGFR zu, der in über 70% der Fälle eine aktivierende Mutation (meist in der extrazellulär gelegenen, von Exon 7 kodierten immunglobulinähnlichen Kette) aufweisen. Er aktiviert den Ras-Raf-Reaktionsweg, wobei Ras-Mutationen streng komplementär zu denen des FGFR auftreten.

Mögliche Auswirkungen molekularpathologischer Befunde und Konzepte auf die histopathologische Klassifikation und Diagnostik

Grading

Die langjährigen Diskussionen der Histopathologie um eine möglichst präzise und der klinischen Behandlung dienliche Klassifikation der Urotheltumoren waren in erster Linie bestimmt durch die Suche nach einem optimalen Gradingssystem. Dieses sollte einerseits eine tolerable diagnostische Variabilität durch stabile Definitionen der morphologischen Veränderungen ermöglichen, andererseits sollte es den klinischen Anforderungen (Therapie, Prognostik) entsprechen. Das langjährig verwendete WHO-System 1973 wurde zu Recht wegen seiner zu knappen Definition der zugrundeliegenden diagnostischen Kriterien beanstandet. Die folgenden Klassifikationssysteme (■ **Abb. 3**) haben zu präziseren und stabilen Definitionen der Tumoren (und der flachen Läsionen) geführt, konnten jedoch die Aufsplitterung in mehrere Stufen des Gratings nicht reduzieren und haben damit die Variabilität in der Diagnostik eher erhöht [2]. Zudem findet der Begriff der PUNLMP wenig Akzeptanz. Letztlich ist die Evidenz aus dem klinischen Verhalten heraus für diese Klassifikation gering und oft nur indirekt belegt.

Letztlich bleibt der Widerspruch zwischen der viergliedrigen Klassifikation

der nichtinvasiven Tumoren in der Histopathologie und dem Konzept der dualen Pathogenese aus den Daten der molekularpathologischen Forschung bestehen. Die klinischen Verlaufsdaten können das mehrstufige Grading nur bedingt als autonomen Prognoseparameter rechtfertigen. Aus den von Expressionsanalysen stammenden Signaturen invasiver und nichtinvasiver Urotheltumoren würde sich im Gegensatz zu den oben beschriebenen Klassifikationsfragen des Gratings die Forderung erheben, der exakten Diagnostik der frühen Invasion des Urothelkarzinoms ein größeres Augenmerk und Forschungsinitiativen zu widmen.

Flache Läsionen

Auch der Nachweis von tumoranalogen molekularen Veränderungen [9] in als benigne verstandenen flachen Läsionen (Hyperplasie, Dysplasie) ist von erheblicher Bedeutung für die Histopathologie, zumal diese Läsionen durch moderne Verfahren der fluoreszenzbasierten Biopsie im Untersuchungsmaterial häufig sind. Eine abschließende Bewertung des klinisch-biologischen Verhaltens liegt allerdings noch nicht vor, ebenso fehlt ihr der klinisch-pathologische Einsatz für die exaktere Diagnose *Dysplasie* bzw. urotheliale intraepitheliale Neoplasie. Am Beispiel des Carzinoma in situ des Urothels lehren die molekularen Befunde, dass der Begriff *frühe Läsion*, die häufig für diese Veränderungen verwendet wird, irreführend ist – die Chronologie der morphologischen Tumorpräsentation entspricht nicht jener der molekulargenetischen Evolution [4]. Umso wichtiger wäre eine klare Abgrenzung der Dysplasie bzw. der *Dysplasie unklarer Signifikanz*.

Wie bei anderen Tumoren konzentriert sich das Interesse bei den fortgeschrittenen (muskelinfiltrierenden) Tumoren weniger auf eine weitere mikroskopische Feindifferenzierung, sondern auf die präzisere Vorhersage für das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf spezifische Therapieformen. Viele der oben besprochenen, in der Pathogenese wichtigen molekularen Faktoren sind hierbei als Therapieprädiktor oder als „target“ von Bedeutung. So konnte gezeigt werden, dass durch die Hemmung der Signal-

transduktion des mutierten FGFR3 durch siRNA, sog. „small molecules“ (SU 5402) [1] oder humanisierte Antikörper [6], die Proliferation und Klonogenität von Urothelkarzinomzellen in vitro reduziert werden kann. So könnte der FGFR ein „target“ zur Rezidivprophylaxe papillärer Tumoren darstellen. Auf der anderen Seite dient der immunhistochemische Nachweis von p53 als Indikator für das Ansprechen des Tumors auf systemische Chemotherapie [7].

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend kann die eingangs gestellte Frage, ob die diagnostische Histopathologie von der molekularen Pathologie lernt, bedingt bejaht werden. Die Bemühung, die Kategorien des Gradings auf niedrig- und hoch-maligne papilläre Tumoren zu reduzieren, wird von den molekularen Befunden klar unterstützt. Die Ergebnisse der Molekularpathologie zu den flachen Läsionen des Urothels sind im Gegensatz dazu noch nicht in die praktische Diagnostik eingegangen; sie haben zwar die pathogenetische Rolle dieser Veränderungen erhellt, das diagnostische Problem der *Dysplasie* aber noch nicht lösen können. Die mit molekularen Methoden scharf gezogene Grenze zwischen nichtinvasiven und invasiven Tumoren widerspricht einerseits natürlich der klinischen Einteilung in *oberflächliche* und *muskelinvasive* Tumoren, stellt aber andererseits an die diagnostische Histopathologie die Forderung nach gesteigerter Präzision in dieser Differenzialdiagnose. Dem kommt ja auch die WHO-Klassifikation 2004 deutlich nach, wenn sie als oberste Kategorie der Tumoreinteilung des Urothelkarzinoms die Invasion nennt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. F. Hofstädter
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum
Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg
ferdinand.hofstaedter@klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:145–148 DOI 10.1007/s00292-008-1076-1
© Springer Medizin Verlag 2008

F. Hofstädter

Urothelkarzinom.

Lernt die Pathologie von der Molekularpathologie?

Zusammenfassung

Es wird der Frage nachgegangen, ob die neuen, durch molekulare Methoden gewonnenen Konzepte zur Entstehung und Ausbreitung des Urothelkarzinoms erkennbare Auswirkungen auf die Klassifikation und die histopathologische Diagnostik zeigen. Als wesentliche Erkenntnisse werden hierbei beschrieben: Zwei molekulare „pathways“ in der Progression des Urothelkarzinoms, Klonalität synchroner und metachroner Tumoren, tumoranalogue molekulare Befunde in sog. flachen Urothelläsionen und Stromainvasion als vorherrschendes molekulares Prinzip der Tumorklassifikation.

Die duale Pathogenese wird in der WHO-Klassifikation 2004 angestrebt durch die Reduzierung der Stufenanzahl des Gradings auf niedrig- und hoch-maligne Tumoren, jedoch durch die Nennung des PUNLMP (papilläre Neoplasie mit niedrigem malignen Potential) wieder relativiert. Die Befunde zur häufig

nachweisbaren Monoklonalität sollten Untersuchungen zur Ausbreitungsform (intra-epitheliale Migration und/oder intraluminal Metastasierung) und letztlich zur Stammzeleigenschaft dieser klonal definierten Zellen induzieren. Die Rolle der flachen Läsionen (Hyperplasie, Dysplasie, Carcinoma in situ) bei der Tumorprogression muss im Licht der molekularpathologischen Befunde zwar neu gesehen werden, die histopathologische Diagnostik profitiert davon allerdings noch nicht. Die Expressionssignaturen von (stroma)invasiven Tumoren vs. nichtinvasiven Tumoren weisen auf die Bedeutung der exakten histopathologischen Diagnostik auf diesem Gebiet hin.

Schlüsselwörter

Urothelkarzinom · Grading · Klonalität · FGFR3 · Flache Läsionen

Urothelial carcinoma.

Does surgical pathology learn from molecular pathology?

Abstract

The question is raised whether the new theories about initiation and progression of urothelial carcinoma gained by molecular techniques show effects on the classification and histopathological diagnosis. As fundamental new concepts are considered: two pathways of tumor progression, clonality of synchronous and metachronous tumors, tumor-analogous molecular findings in flat lesions, and stromal invasion as dominant principle of molecular tumor classification.

The dual pathogenesis of molecular pathology is reflected by the WHO 2004 classification by the differentiation into low and high grade malignancy, but diluted by the use of PUNLMP (papillary urothelial neoplasia of low malignant potential). The new con-

cept of frequent oligoclonality should induce investigations about the mechanism of propagation of these migrating or metastasizing cells and whether they possess stem cell characteristics. The role of flat urothelial lesions must be revised from a molecular pathological view point, but the histological diagnosis does not gain profit till now. The expression signatures of stromal invasive tumors compared with non-invasive ones points to the major importance of an exact histopathological diagnosis in this area.

Keywords

Urothelial carcinoma · Grading · Clonality · FGFR3 · Flat lesions

Literatur

1. Bernard-Pierrot I, Brams A, Dunois-Lardé C et al. (2006) Oncogenic properties of the mutated forms of fibroblast growth factor receptor 3b. *Carcinogenesis* 27: 740–747
2. Bostwick DG, Mikuz G (2002) Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch* 441: 109–116
3. Eble JE, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (2004) Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC
4. Hartmann A, Schlake G, Zaak D et al. (2002) Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations on multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. *Cancer Res* 62: 809–818
5. Koss LG (1979) Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol* 10: 533–548
6. Martinez-Torrecuadrada J, Cifuentes G, Lopez-Serra P et al. (2005) Targeting the extracellular domain of fibroblast growth factor receptor 3 with human single-chain antibodies inhibits bladder carcinoma cell line proliferation. *Clin Cancer Res* 11: 6280–6290
7. Mitra AP, Datar RH, Cote RJ (2006) Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression and target identification. *J Clin Oncol* 24: 5552–5564
8. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H (1973) Histological typing of urinary bladder tumours. WHO
9. Obermann EC, Junker K, Stöhr R et al. (2003) Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH and FISH analyses. *J Pathol* 199: 50–57
10. Stöhr R, Knüchel R, Böcker J et al. (2002) Histologic genetic mapping by allele specific PCR reveals intraurothelial spread of p53 mutant clones. *Lab Invest* 82: 1353–1357
11. Van Oers JMM, Adam C, Denzinger S et al. (2006) Chromosome 9 deletions are more frequent than FGFR3 mutations in flat urothelial hyperplasias of the bladder. *Int J Cancer* 119: 1212–1215
12. Wild PJ, Herr A, Wissmann C et al. (2005) Gene expression profiling of progressive papillary noninvasive carcinomas of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 11: 4415–4429