

# Die Harnblase



*Selbsthilfe-Bund  
Blasenkrebs e.V.*

Ausgabe November 2014



*10 Jahre  
Selbsthilfearbeit*

# Aus der Arbeit der Pathologie zur Tumorklassifikation und Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms

**Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke**  
Direktorin Institut für Pathologie der  
Medizinischen Fakultät RWTH Aachen  
Mitglied des Euregionalen Interdisziplinären  
Harnblasenkarzinomzentrums.

## Allgemeines

Es ist die Aufgabe des Pathologen, vom Arzt entnommene Gewebeproben oder Zellproben zu untersuchen. Für Untersuchungen zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms reichen diese Proben von der Urinzytologie bis zur Untersuchung einer ganzen operativ entfernten Harnblase mit Lymphknoten. Hierzu erhält der Pathologe vom Urologen die klinischen Angaben zum Patienten zusammen mit dem Gewebe und erstellt einen Befund, der sich nach der Tumorklassifikation der derzeit gültigen Einteilung der Tumoren der Weltgesundheitsorganisation (WHO) richtet. Diese Klassifikationen sind Grundlage für einheitliche Therapieentscheidungen. Klinische Studien und auch Basisforschung zum Tumor tragen dazu bei, dass sich diese Klassifikationen weiterentwickeln und möglichst effektive und auf den Patienten abgestimmte Entscheidungen zulassen. Eine neue WHO-Klassifikation für das Harnblasenkarzinom ist gerade wieder in Bearbeitung und sollte im kommenden Jahr erscheinen.

Für jeden Patienten wird vom Pathologen für den Arzt ein Gutachten mit einer Diagnose erstellt. Der folgende Text gibt einen Einblick in die Grundlagen für dieses Gutachten.

## Makroskopie, Zytologie und Histologie der Harnblase

Hinter diesen Ausdrücken liegt das Wesen der Diagnostik der Pathologie. Prof. Heidenreich aus Aachen hat mit seinem Artikel in Heft 19/2014 bereits darauf hingewiesen. Es wird das Aussehen einer vom Urologen entnommenen Zell- oder Gewebeprobe

beschrieben (Makroskopie) und Gewebe zu feinen Schnitten verarbeitet, die dann unter dem Mikroskop angeschaut werden (Mikroskopie). Auch die für die Zytologie gewonnenen Proben (Urin oder Harnblasenspülung) werden so konzentriert, dass der zellhaltige Rest auf einem Glasobjektträger vom Pathologen beurteilt werden kann.

Die Harnblase ist ein Hohlorgan, das von einem Epithel, dem Urothel, ausgekleidet ist, von dem in den Urin ständig ein paar Zellen abgeschilfert werden. Da die Änderung einer Zelle von einer normalen in eine bösartige Zelle mit Veränderungen verbunden ist, die den DNA-Gehalt des Kernes (im Tumor in der Regel mehr und ungeordnet) und den Reifegrad der Zellen (viel oder wenig Zelleib) betreffen, kann der Pathologe Krebszellen schon an einem zytologischen Material entdecken.

Wenn die zytologische Probe verdächtig ist, muss im Rahmen der Zystoskopie (Endoskopie der Harnblase) eine Gewebeprobe entnommen werden, weil die genaue Beurteilung des Tumors nun von seinem Wachstum ins normale Gewebe hinein abhängt. Dafür ist es wichtig zu wissen, dass unter dem Urothel eine Verschiebeschicht aus Bindegewebe und Gefäßen liegt und darunter wiederum eine Muskelschicht. Die Kombination dieser beiden Schichten ermöglicht die faszinierende Dehnungsmöglichkeit der Harnblase als Flüssigkeits-Reservoir. Tumoren des Urothels wachsen sehr häufig erst wie Warzen als papilläre Strukturen in den Hohlraum hinein, ohne die Verschiebeschicht zu infiltrieren. Hier ist eine Früherkennung gut möglich, da es z. B. schon zum Symptom von Blut im Urin kommen kann. Das Zellbild sieht zumeist fast noch aus wie normales Urothel. Nur selten ist das Zellbild der papillären Tumoren primär schon schlimmer (weniger differenziert) und/oder der urotheliale Tumor schon invasiv. Invasion bedeutet das Eindringen der Tumorzellen, die aus dem Urothel entstanden sind, in die Verschiebeschicht.

Dieses Eindringen (die Invasion) ist die Voraussetzung für eine Streuung des Tumors im Körper. Weil die Wahrscheinlichkeit des Streuens von Tumoren mit der Eindringtiefe in die Wand der Harnblase korreliert, erfolgt hier aus den derzeit bekannten Daten und dem aktuellen Stand des Wissens die Tumorklassifikation.

### Tumorklassifikation und Stadieneinteilung

Die derzeitige Tumorklassifikation des Harnblasenkarzinoms ist aus dem Gesagten leichter zu verstehen. Sie besteht aus der Beurteilung der zellulären Differenzierung (wie ähnlich ist die Tumorzelle dem normalen Ursprungsgewebe), die im Fachausdruck „Grading“ heißt. Wir teilen zur Zeit entweder in „low grade“ (gut differenziert) und „high grade“ (schlecht differenziert) ein (s. Abb. 1) oder vergeben drei Grade von gut differenziert (Grad 1, G1) bis schlecht differenziert (Grad 3, G3)\*.

Der zweite Teil der Tumorklassifikation beurteilt die Eindringtiefe des Tumorgewebes in die Umgebung (Abb. 2). Das ist ein Ziel, welches die Bildgebung ebenfalls anstrebt (z. B. mit Ultraschall und mit Computertomographie), jedoch derzeit der Pathologe durch den Blick ins Mikroskop am Genauesten beurteilen kann. Der Goldstandard für die Therapieentscheidung ist das histologische Tumorstadium, das am Gewebe festgelegt wird, z. B. pT2 für einen muskelinvasiven Tumor des Urothels. Hier bedeutet das „p“, dass es eine Diagnose aus der Pathologie ist, „T“ Tumorstadium und „2“ die Kategorie für diesen Tumor (s. Abb. 2). Es handelt sich um standardisierte internationale Formulierungen, die durch weitere wichtige Informationen, wie z. B. die Beschreibung chirurgischer Resektionsränder (R-Status) ergänzt werden. Der Pathologe schaut am entnommenen Organ nach, ob die Ränder des Präparates tumorfrei sind, die Information ist mit einem „R“ Bestandteil der Tumorformel für einen Patienten. Eine Vervollständigung des Tumorstadiums erfolgt je nach Ausdehnung der Operation durch die Beschreibung des Lymphknotenbefalls, d. h. ja oder nein (pN-Status), und ggf. über Fernmetastasen (pM-Status).

Obwohl die Operationen durch vorangehende Gewebentnahmen in der Harnblase und eine hochauf-

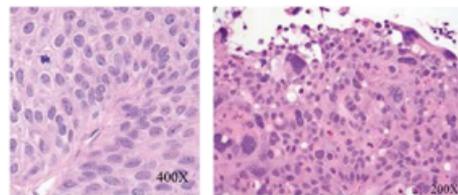
lösende Bildgebung der Radiologie gut vorbereitet sind, ergeben sich während der Operation häufig Fragen an den Pathologen, da der Operateur z. B. mit dem Auge manchmal nicht genau entscheiden kann, ob der Tumor ganz entfernt wurde. Hier unterstützt der Pathologe den Urologen durch einen sogenannten Schnellschnitt während der Operation, bei dem Gewebe aus dem OP schnell in die Pathologie gebracht wird und hier an einem gefärbten Gefrierschnitt innerhalb von 15 bis 30 Minuten eine histologische Diagnose für den Operateur erhoben wird.

### Seltene Formen des Blasenkrebses

Über 90 % der Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome, aber in diesem Organ können auch andere Gewebetypen als maligne Tumoren vorkommen. Es handelt sich insbesondere um Plattenepithelkarzinome und drüsige Karzinome, d. h. epitheliale Tumoren und ganz selten Tumoren, die vom Bindegewebe in der Blase ausgehen und die Sarkome genannt werden. Gerade bei seltenen Tumoren muss die Zusammenarbeit von Klinikern, Pathologen und Forschern dazu führen, dass Unterschiede im Therapieansprechen und der Prognose definiert und berücksichtigt werden.

### Diagnostik quo vadis

Über die beschriebene Basisaufgabe der Diagnosestellung in der Pathologie hinaus gibt es weitere wichtige zeitgemäße Aufgaben für den Pathologen.



LOW GRADE

HIGH GRADE

Abbildung 1: Gewebsschnitte von Harnblasenkarzinomen in der Standardfärbung der Pathologie. Die Zellen des linken Bildes sind gut differenziert (LOW GRADE), die Zellen des rechten Bildes sind schlecht differenziert (HIGH GRADE).

\*Anmerkung: gut differenziert G1= normalen Zellen noch sehr ähnlich.

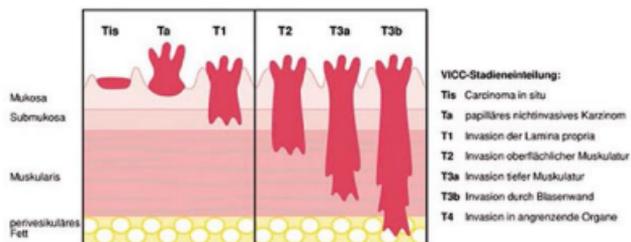


Abbildung 2: Schematische Darstellung Harnblasenwand mit den Tumorstadien des Urothelkarzinoms (modifiziertes Schema aus: Pathologie, Elsevier 2004, Autoren: R. Knüchel und F. Hofstädter)

Die linke Seite kennzeichnet die Schichten der Harnblasenwand:

Mukosa entspricht dem Urothel, die Submukosa ist die Verschiebeschicht, Muscularis ist die Muskulatur der Harnblase.

1. Wir tauschen die von uns erhobenen wesentlichen Befunde in wöchentlichen interdisziplinären Klinisch-Pathologischen Konferenzen aus, um die Qualität der Krankenversorgung zu optimieren (s. auch [www.ECCAachen.de](http://www.ECCAachen.de)).
2. Eine moderne Pathologie und insbesondere die Universitätspathologie beteiligt sich an und initiiert auch Studien, die neue, aus der eigenen Forschung als vielversprechend definierte Moleküle als diagnostischen Marker oder therapeutische Zielgröße testen.
3. Um die Voraussetzung für die Arbeit in Punkt 2 zu schaffen, unterstützt die Pathologie die Organisation so genannter zentralisierter Biobanken (in Aachen RWTH cBMB; s. [www.cbmb.rwth-aachen.de](http://www.cbmb.rwth-aachen.de)). Hier wird Gewebematerial von Patienten, das nicht zur Diagnostik gebraucht wird, eingefroren, qualitativ hochwertig verwahrt und steht für Forschung zur Verfügung (Abb.3). Natürlich nur, wenn der Patient schriftlich der Aufbewahrung in der Biobank zugestimmt hat. Dabei werden Patientendaten pseudonymisiert, d. h., keine Person ist erkennbar. Die Gewebeproben und klinischen Daten zusammen stehen damit für wichtige Forschungsfragen zur Verfügung und helfen dem Fortschritt der Therapie von Tumoren sowie der Untersuchung seltener Erkrankungen.



Abbildung 3: Eine Mitarbeiterin der RWTH cBMB Biobank friert Restgewebe eines Harnblasenkarzinoms für Forschungszwecke ein. Weitere Informationen zur RWTH cBMB: [www.cbmb.rwth-aachen.de](http://www.cbmb.rwth-aachen.de)

Literaturverweise und weitere Informationen bei Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke auf Anfrage