

Ein invasiver Harnblasentumor, aber kein Karzinom

Der inflammatorische myofibroblastäre Tumor der Harnblase

Eva Nordhausen^{a*}, dipl. Ärztin; Yasmin Trachsel^{b*}, dipl. Ärztin; Anja Sauck^b, dipl. Ärztin;
Prof. Dr. med. Beata Bode-Lesniewska^c; Prof. Dr. med. Hubert John^b

^aInstitut für Pathologie, Kantonsspital Winterthur; ^bKlinik für Urologie, Kantonsspital Winterthur; ^cPathologie Institut Enge, Winterthur

*Die Autorinnen haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Hintergrund

Ein klinisch unklarer Befund der Harnblase imponiert zunächst als Harnblasenkonkrement, im Verlauf als invasiver ausgedehnter Tumor und überrascht histomorphologisch als initial unbestimmte Spindelzellneoplasie.

Fallbericht

Anamnese

Die damals 42-jährige Patientin stellte sich im Frühjahr 2018 mit seit Monaten bestehenden dysurischen und irritativen Miktionsbeschwerden sowie persistierender Protein- und Mikrohämaturie vor. Zum Aufnahmezeitpunkt bestand keinerlei B-Symptomatik, die Raucheranamnese war positiv.

Befunde

Sonographisch zeigte sich eine unklare intravesikale Verkalkung mit dem Verdacht auf das Vorliegen eines grossen Harnblasensteins. In der Zystoskopie wurde ein solider papillär-exophytischer Tumor im Bereich der Harnblasenvorderwand und des rechten Ostiums festgestellt, der aufgrund seiner grossen Ausdehnung

bei einem Längsdurchmesser von 7 cm nicht primär vollständig reseziert werden konnte. Computertomographisch zeigte sich ein lokal infiltratives Wachstum (Abb. 1); Fernmetastasen wurden ausgeschlossen.

Diagnose

Die histopathologische Untersuchung der eingesandten transurethralen Harnblasenwandresektate ergab einen inflammatorischen myofibroblastären Tumor (IMT) mit immunhistochemischer ALK-Proteinexpression (Abb. 2 und 3) und *FNI-ALK*-Genfusion (NGS FusionPlex[®] Sarcoma Panel, Archer[®]).

Therapie

Da eine primäre komplette Tumorresektion nicht möglich war, wurde im interdisziplinären Tumorboard die Durchführung einer zielgerichteten neoadjuvanten Therapie beschlossen. Im Rahmen einer viermonatigen Therapie mit Crizotinib (Tyrosinkinaseinhibitor, 1. Generation) konnte kein adäquates Tumoransprechen erreicht werden («stable disease»), sodass eine Therapieumstellung auf Lorlatinib (Tyrosinkinaseinhibitor, 3. Generation) für weitere fünf Wochen erfolgte. Hierunter wurde computertomographisch eine Abnahme des Tumorumfanges um 61% und des maxi-

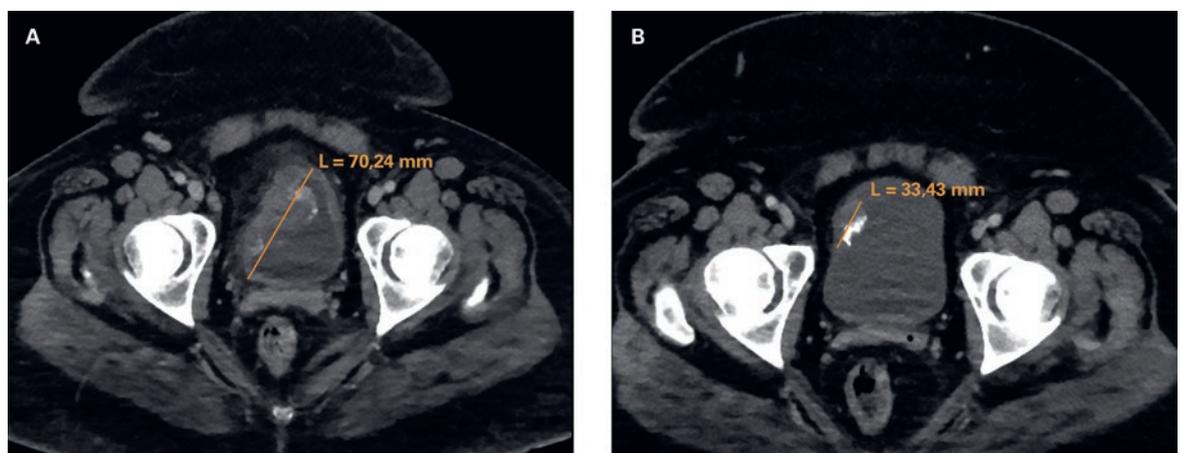


Abbildung 1: Computertomographische Darstellung des Tumors (Axialschnitte) bei **A**) Diagnosestellung 2018 und **B**) nach neoadjuvanter Chemotherapie 2019.

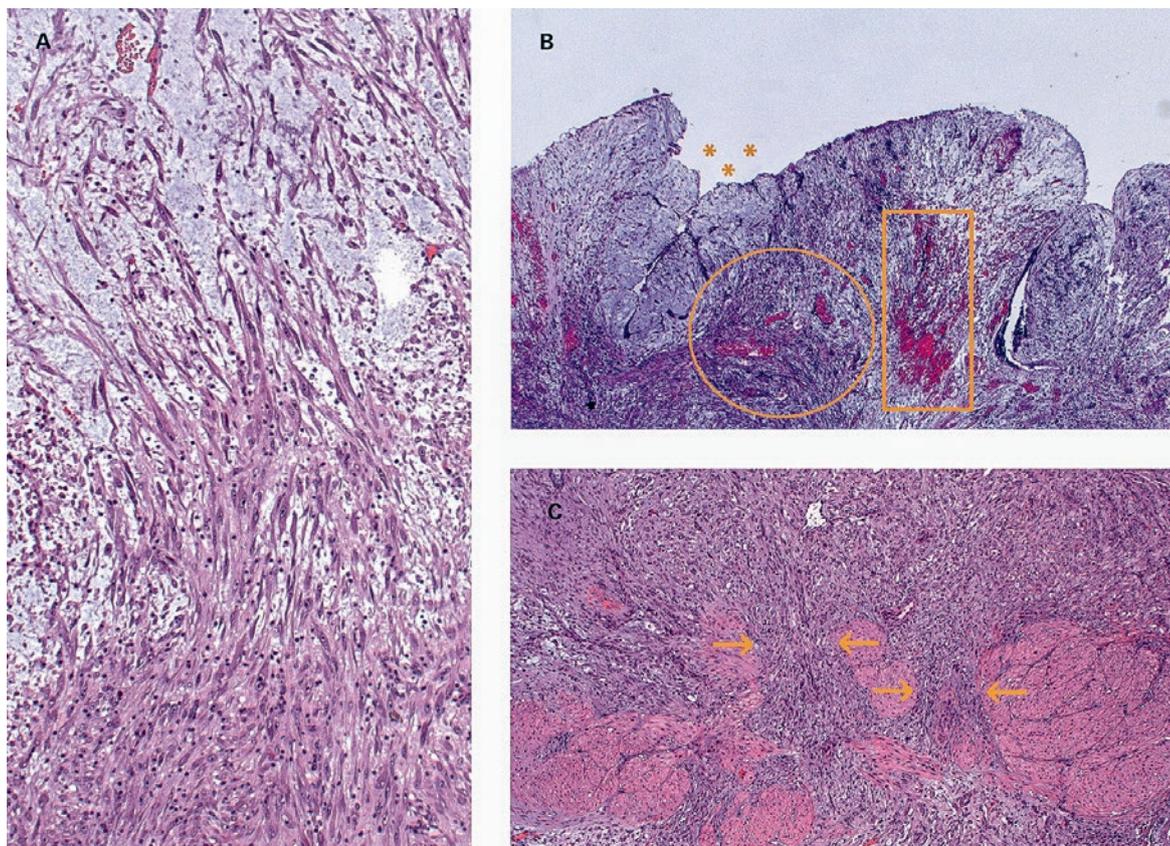


Abbildung 2: A) Mikroskopisch zonaler Tumoraufbau mit oberflächlichem zellarmem myxoid-vaskulärem und tiefem zell- und kollagenreichem Aspekt; Hämatoxylin-Eosin-(HE)-Färbung, Vergrößerung 5x. B) Polypoide Tumoroberfläche mit locker gebauter Spindelzellkomponente, Schleimhauterosionen (Sterne), Entzündungsinfiltraten, Gefäßproliferaten (Kreis) und Einblutungen (Rechteck); HE-Färbung, Vergrößerung 2,5x. C) In der Tiefe zeigen sich muskelinvasive (Pfeile) Tumorinfiltrate aus dichten kompakt-faszikulär gelagerten Spindelzellen; HE-Färbung, Vergrößerung 5x.

malen unidimensionalen Tumordurchmessers um 38% festgestellt – entsprechend einer partiellen Remission nach den «Response Evaluation Criteria In Solid Tumors»-(RECIST)-Kriterien. Aufgrund einer medi-

kamentös-toxischen Pneumonitis musste die Therapie jedoch frühzeitig abgebrochen werden.

Im Frühjahr 2019 (Abb. 4) wurde nach vorangehender transurethraler Elektromarkierung der Resektionsrän-

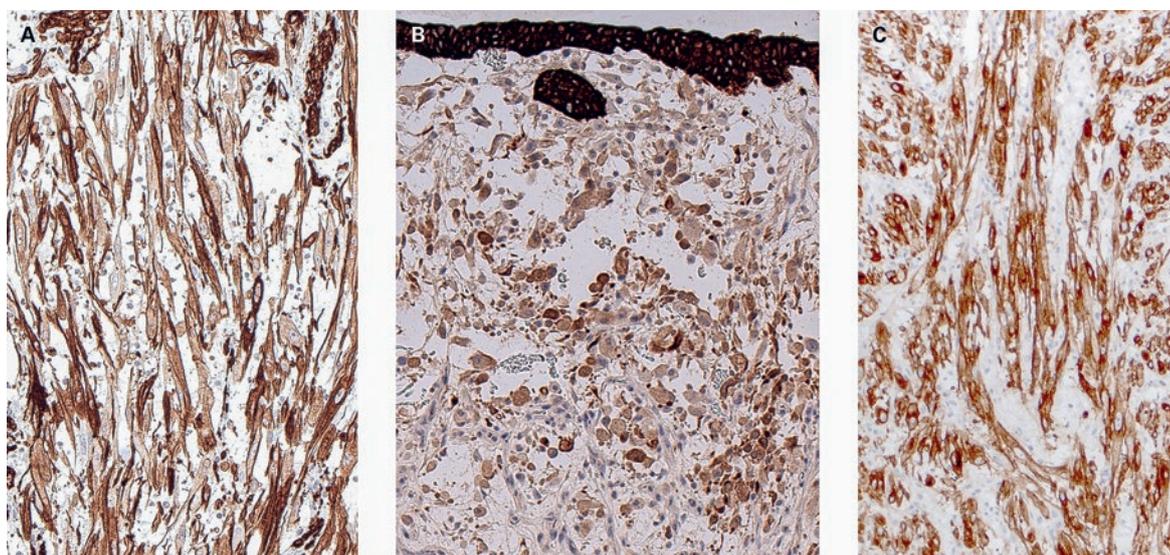


Abbildung 3: A) Typische kräftige und membranartig betonte immunohistochemische Färbereaktion («tram track») der Tumorzellen mit Glattmuskel-Aktin (Vergrößerung 10x). B) Koexpression von Panzytokeratin (Vergrößerung 10x). C) Zytoplasmatische Anfärbung mit dem ALK-Antikörper 5A4 (Vergrößerung 10x).

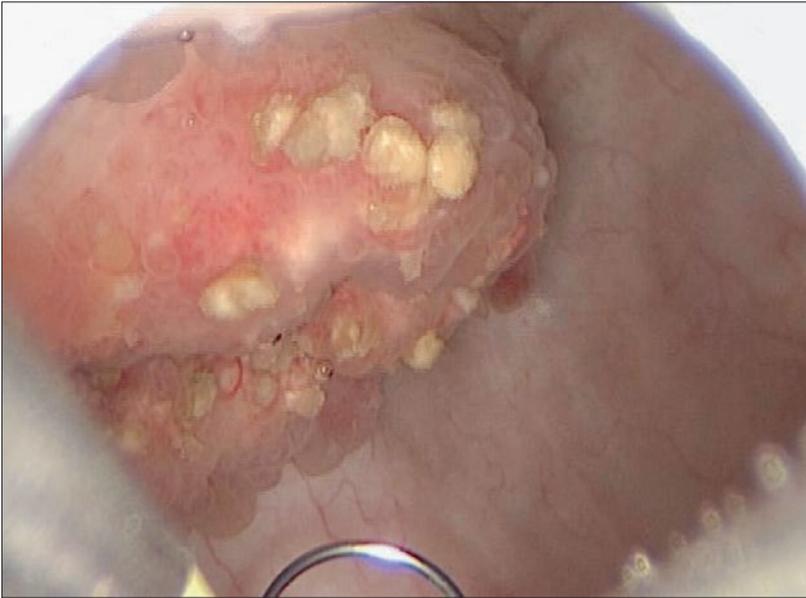


Abbildung 4: Zystoskopische Darstellung des soliden polypoiden Tumors mit oberflächlichen Verkalkungen nach neoadjuvanter Chemotherapie.

der eine laparoskopisch-roboterassistierte Harnblaseilektresektion durchgeführt mit histologischem Nachweis von Resttumoranteilen, welche die gesamte Detrusormuskulatur infiltrierten und bis an das perivesikale Fettgewebe heranreichten.

Verlauf

In der onkologischen Tumornachsorge wurden neun Monate postoperativ zystoskopisch kein Lokalrezidiv und computertomographisch keine Fernmetastasierung nachgewiesen.

Diskussion

Beim IMT handelt es sich um eine selten in der Harnblase vorkommende Neoplasie von intermediärem biologischen Potential [1, 2, 7], die als eigenständige Entität durch die Kriterien der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert wird [3].

Aufgrund des bekannten günstigen Verlaufs wurde die Läsion bei der Erstbeschreibung in der Harnblase durch Roth im Jahre 1980 zunächst als ungewöhnliche pseudosarkomatöse Läsion bezeichnet und am ehesten als reaktive Entität eingestuft [5]. Spätere Fallberichte erweiterten die Kenntnisse über das biologische Potential des IMT für ein lokal infiltrativ-destruktives Wachstum, die Neigung zu Rezidiven und eine seltene Metastasierung [6–8]. Durch den Translokationsnachweis im *ALK-1*-Gen, als Klonalitätshinweis, wurde der IMT schliesslich als echte Neoplasie anerkannt [6, 7, 10]. Berichte über aggressive klinische Verläufe mesenterischer und retroperitonealer IMTs trugen dazu bei, dass

der IMT als Läsion innerhalb eines breiten Spektrums myofibroblastärer Tumoren eingeordnet wurde und führten zur Annahme eines möglichen Übergangs in ein Sarkom [7, 10, 11].

Die Pathogenese ist bislang unklar [9]. Diskutiert wurde eine Entwicklung aus fibroblastären Retikulumzellen, eine überschüssige Reaktion auf eine Gewebeverletzung, infektiöse (Epstein-Barr-Virus [EBV], Humane Herpesvirus 8 [HHV8]) und autoimmune Mechanismen [9–11].

Bevorzugte Tumorlokalisation ist das abdominopelvine und retroperitoneale Weichgewebe [3, 10, 13]. In der Harnblase treten IMTs nur sehr selten auf und machen dort weniger als 1% aller Tumoren aus [3]. Diese ist jedoch die häufigste Lokalisation des IMT im Urogenitaltrakt – ohne bestimmte Prädispositionsstelle innerhalb des Organs [9]. Im Gegensatz zu IMTs in anderer Lokalisation, die vorwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten, wurden diese in der Harnblase vornehmlich in der vierten und fünften Lebensdekade (bei breiter Altersspanne von sieben Tagen bis 88 Jahren) und geringfügig häufiger bei Frauen (1:1.67) diagnostiziert [2, 12]. Die Prädominanz im Erwachsenenalter könnte unter anderem auf die beobachtete Assoziation mit Nikotinabusus zurückzuführen sein [6]. In der Regel beträgt die Grösse eines IMT der Harnblase 1,5–5 cm und kann in Einzelfällen bis zu 13 cm erreichen [2, 9]. Die meisten Patientinnen und Patienten werden klinisch vorstellig mit einer schmerzlosen Hämaturie, teilweise einhergehend mit Dysurie und Abdominalschmerzen; in selteneren Fällen (15–30%) wurde eine Interleukin-(IL)-6 vermittelte systemische Symptomatik (Fieber, Anämie, Thrombozytose) beschrieben [7, 9, 12].

Makroskopisch werden IMTs der Harnblase meist als lokalisierte submukosale Knoten oder polypoid ins Harnblasenlumen reichende, ulzerierte, grau-weiße bis beige Läsionen von teils fester und teils gelatinöser Konsistenz beschrieben [7, 9, 13]. Regelmässig kommt ein tief infiltratives Wachstum innerhalb der Detrusormuskulatur und des perivesikalen Fettgewebes vor – eher selten eine extravasikale Tumorausbreitung [6, 10]. Gelegentlich wurden Nekrosen, Einblutungen und Verkalkungen [7, 10] beobachtet.

Auch auf histologischer Ebene spiegelt sich die Vielgestaltigkeit des IMT wider. Grundsätzlich bestehen IMTs aus einer spindeligen myo-/fibroblastären Zellproliferation mit reichlichen Entzündungsinfiltraten aus Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten [3, 12]. In der Harnblase weisen IMTs typischerweise einen zonalen Aufbau auf, mit oberflächlichen zellarmen myxoiden und tiefen zell- und kollagenreichen Arealen [6, 9].

Die Seltenheit des IMT und der damit verbundene Erfahrungsmangel [2, 12] sowie ein unspezifisches und bisweilen malignitätsverdächtiges klinisch-radiologisches Erscheinungsbild [13] mit raschem, infiltrativem Wachstum, Schleimhautulcerationen und Nekrosen [2, 11] können eine diagnostische Herausforderung darstellen [9]. Verwechslungen mit einer malignen Neoplasie können zur Übertherapie führen [6, 7, 11]. Aus diesem Grund wird der histopathologischen Tumorabklärung an der Biopsie eine wichtige Rolle zugeschrieben [2, 10]. Abgegrenzt werden muss von den beiden häufigsten malignen Differentialdiagnosen, einem sarkomatoiden Karzinom und einem Leiomyosarkom [9, 11] im Erwachsenenalter sowie einem Rhabdomyosarkom im Kindesalter [2]. Anders als diese weisen IMTs trotz zellreichem Wachstum, mässigen Zellatypien [10, 13] und bisweilen reichlich regulären Mitosen und Nekrosen [6, 9] keine atypischen Mitosen und keine signifikanten Kernatypien (prominente Kernpleomorphie und Kernhyperchromasie) auf [7, 9]. Hilfreich ist auch ein charakteristisches Immunprofil mit Koexpression von glattmuskulären Markern und Zytokeratinen [6, 9, 11]. Bei der Abgrenzung gegenüber dem postoperativen Spindelzellknoten, der histopathologisch nicht vom IMT unterschieden werden kann [6], sind Tumorgrosse (>1,5 cm), infiltratives Wachstum und eine leere Anamnese (ohne vorausgegangene Eingriffe) hilfreich [2]. Weiterhin gilt der immunhistochemische

Nachweis der *ALK-1*-Überexpression (65%12) zusammen mit einem *ALK*-Rearrangement in der FISH-Analyse (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) als geradezu diagnostisch [9–11]. Diese sind zugleich wichtige prädiktive Marker [14] für die zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (Crizotinib, Lorlatinib). Molekulare Studien konnten in bis zu 85% der Fälle eine zugrundeliegende Translokation aufzeigen; in selteneren Fällen auch im *ROS1*- und *PDGFRβ*-Gen [15].

IMTs der Harnblase können in den meisten Fällen bereits primär komplett transurethral reseziert werden und weisen postoperativ geringe Lokalrezidivraten von 4–10% [16, 17] auf. Für ein präoperatives Staging, zur Beurteilung von Tumorgrosse und Infiltrationstiefe, eignen sich Sonographie, Computer- und Magnetresonanztomographie. Eine intraabdominale Metastasierung [1] wurde lediglich kasuistisch beschrieben.

Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenen [1, 2] Tumoren können, wie in unserem Fall, im neoadjuvanten Setting einer Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren [15], einer Chemotherapie, steroidalen oder nichtsteroidalen antiinflammatorischen Therapie zugeführt werden und sekundär von einer organerhaltenden Resektion (transurethralen Resektion der Harnblase [TUR-B], partiellen Zystektomie) profitieren [16, 17]. Die Früherkennung von Lokalrezidiven und Residuen ist wichtig, da der klinische Verlauf prinzipiell anhand des histomorphologischen Bildes nicht vorhergesagt werden kann und da einzelne Fälle in Assoziation mit einem Urothelkarzinom [1] beschrieben worden sind. Hierfür sind zystoskopisch-biopsische und bildgebende (Computertomographie) Verlaufskontrollen indiziert [10].

Verdankung

Wir danken Frau Dr. Renata Flury-Frei, Institut für Pathologie, sowie Herrn Dr. Serguei Martinovitch, Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, beide Kantonsspital Winterthur, für die Unterstützung bei der Erstellung des Fallberichts.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08631>.

Korrespondenz:
Eva Nordhausen, dipl. Ärztin
Institut für Pathologie
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8400 Winterthur
[eva.nordhausen\[at\]patho.ch](mailto:eva.nordhausen[at]patho.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Bei Nachweis eines grossen soliden Tumors der Harnblase sollte differentialdiagnostisch, trotz seiner Seltenheit, auch die Möglichkeit eines inflammatorischen myofibroblastären Tumors (IMT) erwogen werden. Hierzu ist eine interdisziplinäre und insbesondere umfassende histo- und molekularpathologische Diagnostik erforderlich.
- Durch die richtige Diagnosestellung kann in den meisten Fällen eine Zystektomie vermieden und stattdessen eine organerhaltende Resektion durchgeführt werden.
- Ausgedehnte Lokalbefunde können bei Nachweis eines geeigneten genetischen Profils mit Hilfe einer zielgerichteten Therapie sekundär organerhaltend reseziert werden.