

# Folge 1 Urothelkarzinom

# Durch blick

Dr. med. Markus Eckstein

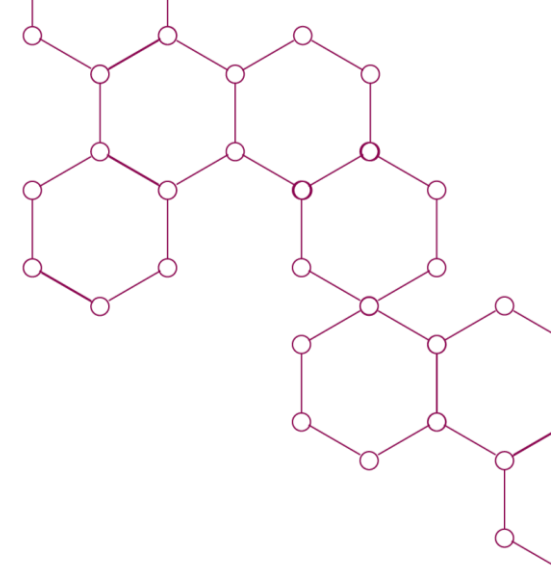
Dr. med. Britta Wagner

Mir freundlicher Unterstützung und Initialisierung  
durch AstraZeneca

05.12.2022

DE-52603

# Durchblick – ein Tutorial für junge Patholog:innen



Motto:

Junge Patholog:innen für junge Patholog:innen  
als Weggefährt:in in die Welt der Pathologie



# Housekeeping



Bitte beachten Sie, dass  
dieses Meeting  
aufgezeichnet wird



Wir betrachten Schnitte LIVE



Stellen Sie Ihre Fragen  
gern jederzeit im Q/A Chat

# Housekeeping

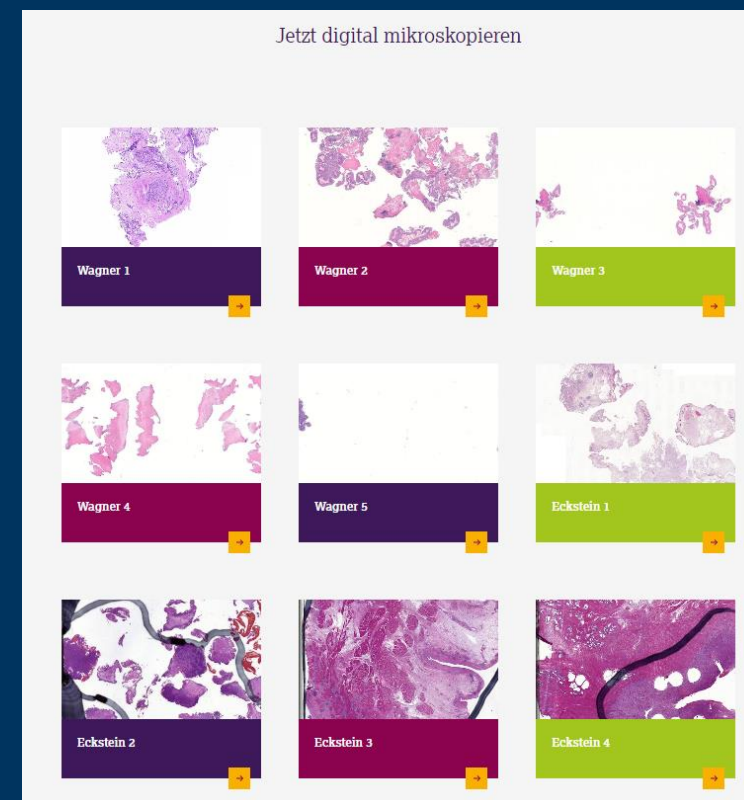


Bitte beachten Sie, dass  
dieses Meeting  
aufgezeichnet wird



Wir betrachten Schnitte LIVE

<https://www.diagnostik-durchblick.de/module/webinar-1/>





# Housekeeping



Bitte beachten Sie, dass  
dieses Meeting  
aufgezeichnet wird



Wir betrachten Schnitte LIVE



Stellen Sie Ihre Fragen  
gern jederzeit im Q/A Chat

# Vorstellung der Referierenden



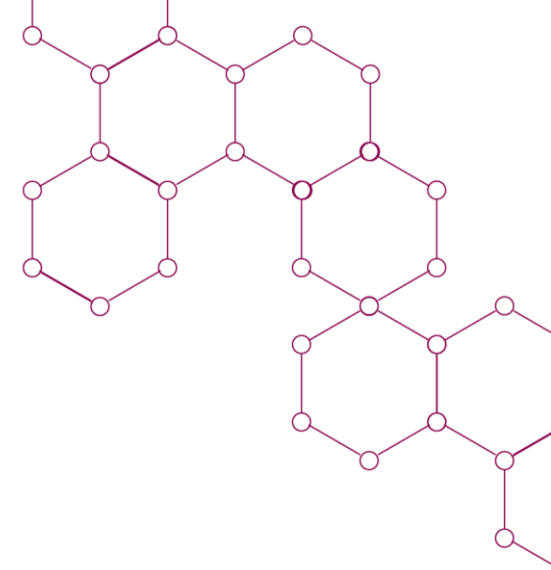
**Dr. med. Markus Eckstein**

Facharzt für Pathologie  
Universitätsklinikum Erlangen



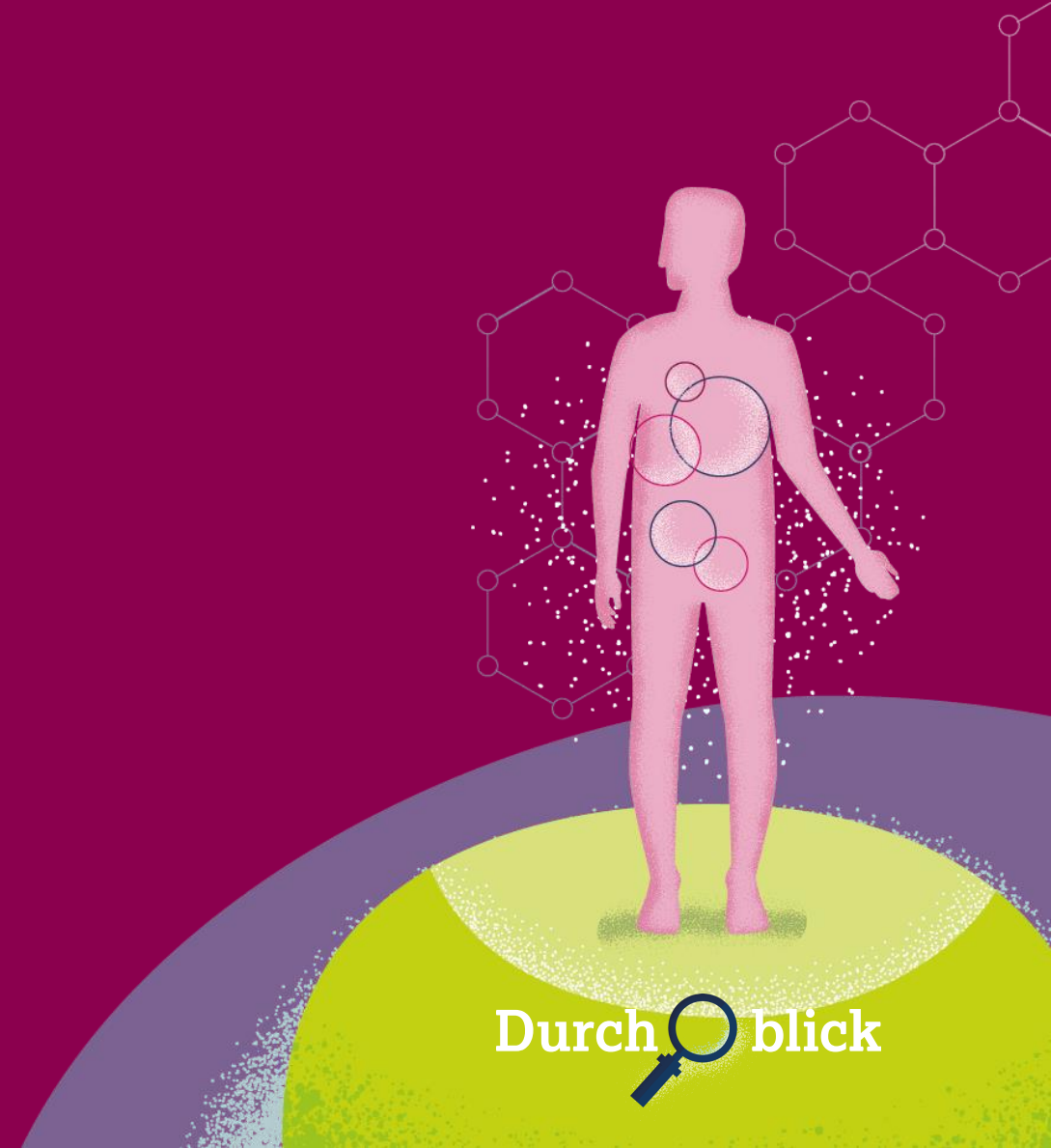
**Dr. med. Britta Wagner**

Assistenzärztin für Pathologie  
Universitätsklinikum Köln



# Agenda

1. Einführung – Das Urothelkarzinom
2. Nicht-invasive urotheliale Neoplasien
3. Invasive urotheliale Neoplasien
4. Zusammenfassung
5. Quellenverzeichnis
6. Danksagung
7. Ausblick – Save the date



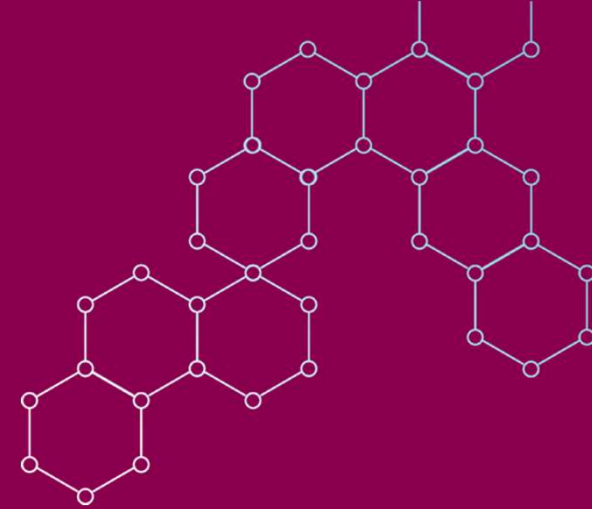
**Workshops für junge  
Pathologinnen und Pathologen**

# Vielen Dank!

Durch  blick

AstraZeneca 

# Einführung – Urotheliale Neoplasien

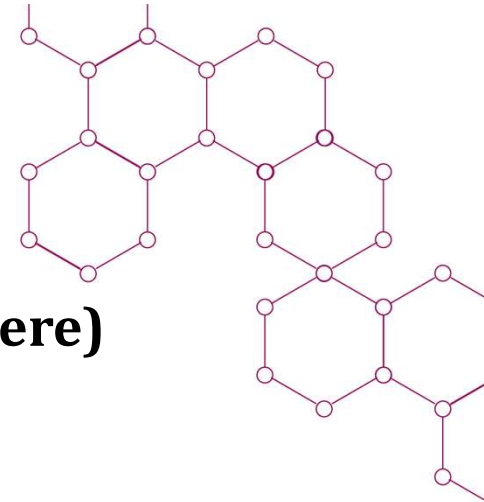


Durch  blick

# Einteilung

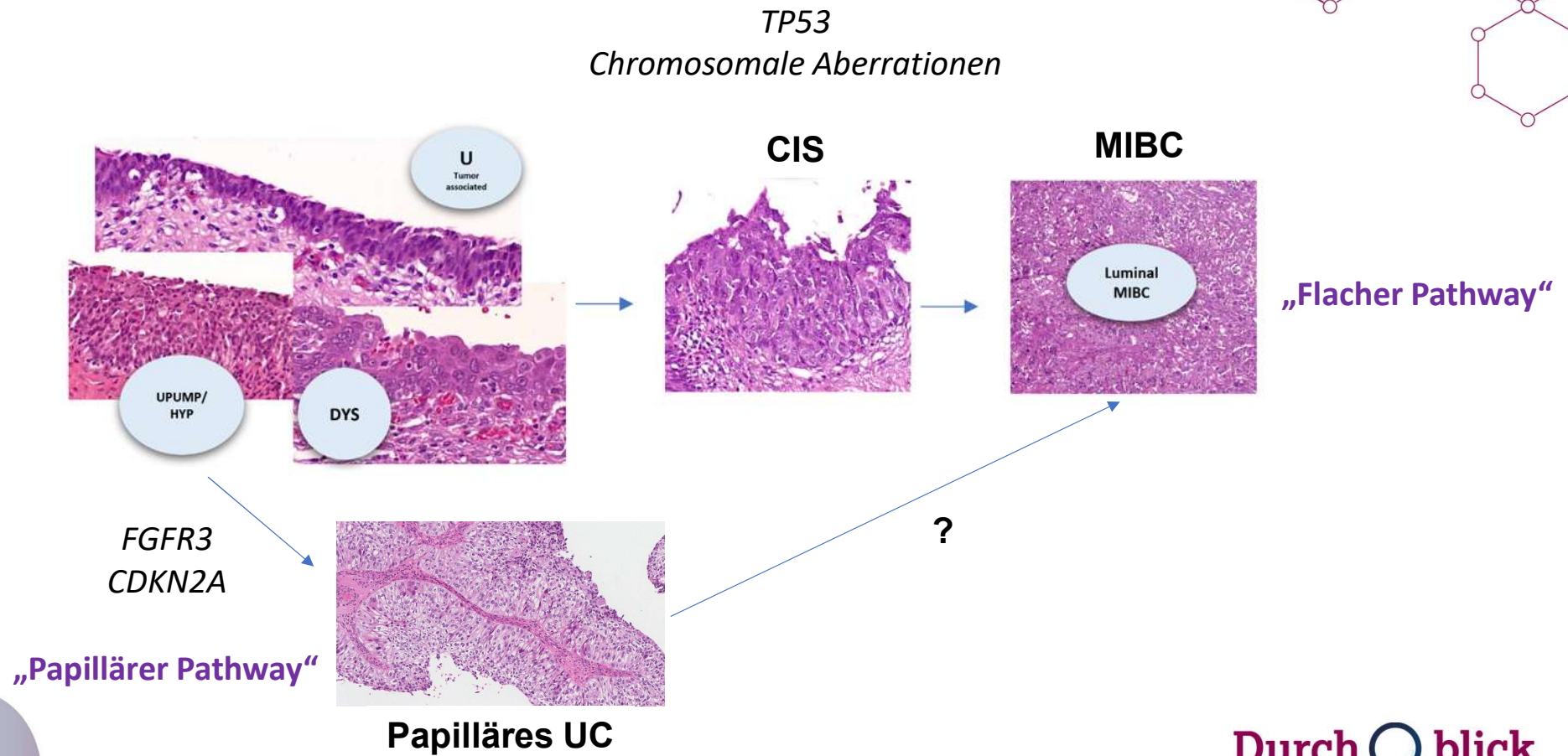
## Epitheliale Tumore der harnableitenden Organe (exklusive Niere)

- **>90%: Urothelkarzinome (oberer Harntrakt, Harnblase, Urethra)**
- **Plattenepithelkarzinome**
- **Neuroendokrine Karzinome**
- **Adenokarzinome inklusive klarzelliges Adenokarzinom**
- Raritäten: Skene-Drüsenkarzinome, u.a.
- Metastasen (sehr selten)





# Entstehung



Durch  blick

# Pathologische Einteilung



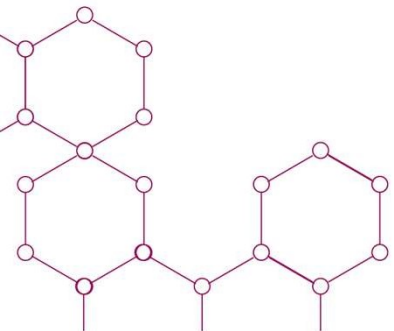
Vorläufer:  
Hyperplasie, Dysplasie

Papilläre Karzinome  
(NMIBC): pTa & pT1

CIS

Muskelinvasives  
Urothelkarzinom

*Warum ist die Unterscheidung dieser unterschiedlichen Entitäten wichtig?*



Durch  blick



# Pathologische Einteilung



Vorläufer:  
Hyperplasie, Dysplasie

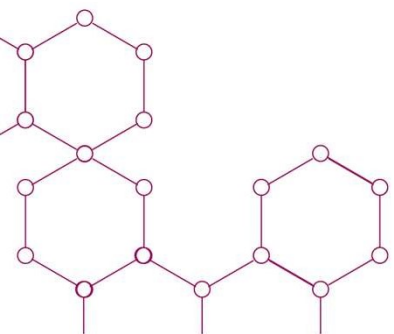
Papilläre Karzinome  
(NMIBC): pTa & pT1

CIS

Muskelinvasives  
Urothelkarzinom

*Warum ist die Unterscheidung dieser unterschiedlichen Entitäten wichtig?*

**→ ERHEBLICHE KLINISCHE KONSEQUENZEN!**



Durch  blick

# Pathologische Einteilung



„Benigne“

Vorläufer:  
Hyperplasie, Dysplasie

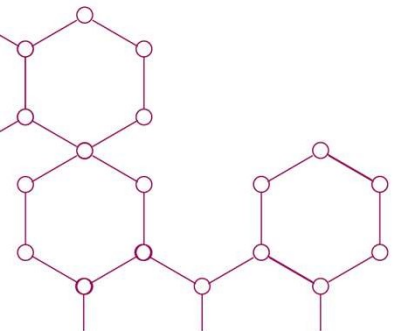
Papilläre Karzinome  
(NMIBC): pTa & pT1

CIS

Muskelinvasives  
Urothelkarzinom



Keine Therapie  
nötig



Durch  blick

# Pathologische Einteilung



„Benigne“

Lokale Erkrankung

Vorläufer:  
Hyperplasie, Dysplasie

Papilläre Karzinome  
(NMIBC): pTa & pT1

CIS

Muskelinvasives  
Urothelkarzinom



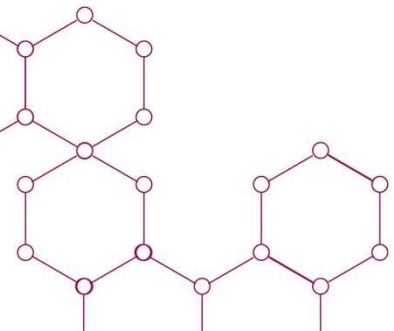
Keine Therapie  
nötig



Blasenerhaltende Therapie  
TURB +/- Instillation (MMC/BCG)

*Oder*

Frühzystektomie (nur pT1!)



Durch  blick

# Pathologische Einteilung



„Benigne“

Vorläufer:  
Hyperplasie, Dysplasie



Keine Therapie  
nötig

Lokale Erkrankung

Papilläre Karzinome  
(NMIBC): pTa & pT1



Blasenerhaltende Therapie  
TURB +/- Instillation (MMC/BCG)

*Oder*

Frühzystektomie (nur pT1!)

Lokale Erkrankung

CIS

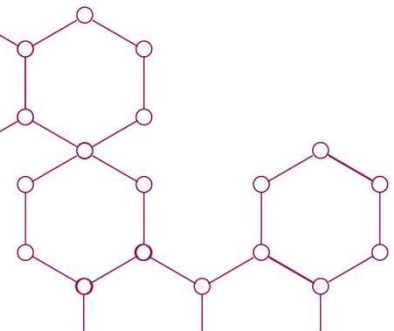


Blasenerhaltende Therapie  
TURB + Instillation mit BCG

*Oder*

**Rezidiv: Salvage-Zystektomie  
(nur pT1!)**

Muskelinvasives  
Urothelkarzinom



Durch  blick

# Pathologische Einteilung



„Benigne“

Vorläufer:  
Hyperplasie, Dysplasie



Keine Therapie  
nötig

Lokale Erkrankung

Papilläre Karzinome  
(NMIBC): pTa & pT1



Blasenerhaltende Therapie  
TURB +/- Instillation (MMC/BCG)

*Oder*

Frühzystektomie (nur pT1!)

Lokale Erkrankung

CIS



Blasenerhaltende Therapie  
TURB + Instillation mit BCG

*Oder*

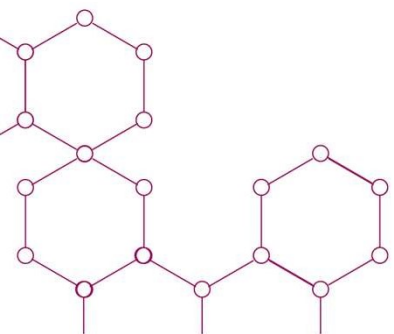
**Rezidiv: Salvage-Zystektomie  
(nur pT1!)**

Systemische Erkrankung

Muskelinvasives  
Urothelkarzinom



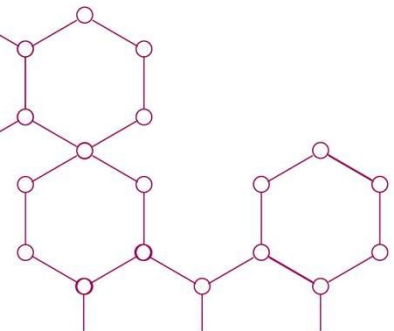
NAC + Radikale Zystektomie +  
Immuntherapie

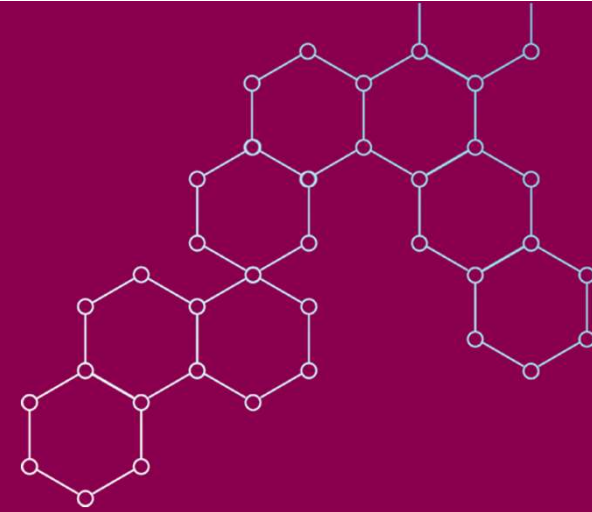


Durch  blick

# Inhalte und Lernziele

- Nicht-invasive und benigne urotheliale Läsionen
- Papilläre nicht-invasive Urothelkarzinome
- Invasive und metastasierte Urothelkarzinome
- Diagnostische Immunhistochemie und Molekularpathologie: Tricks und Tipps





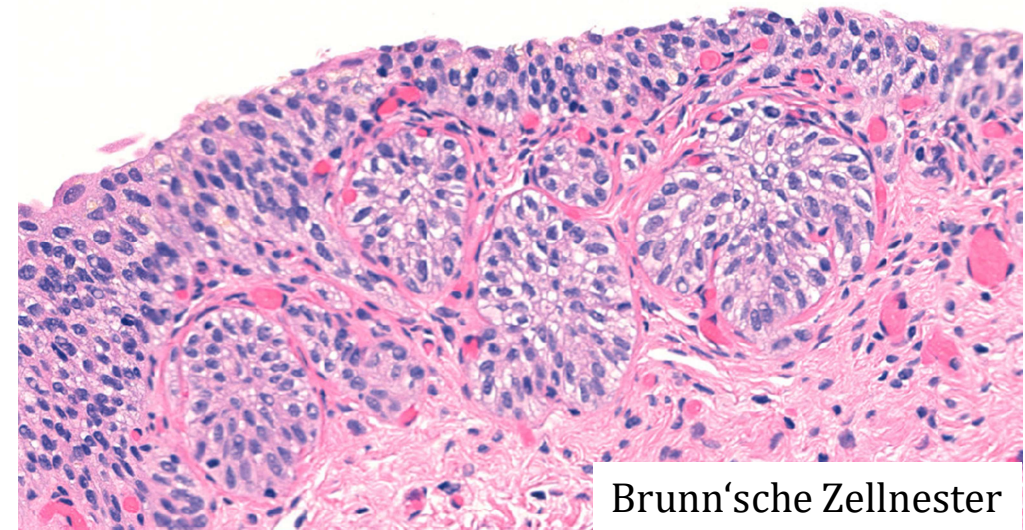
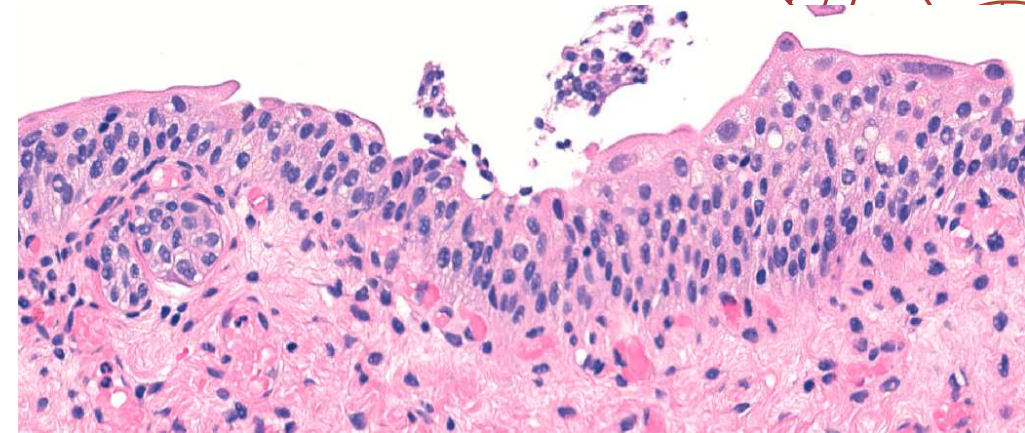
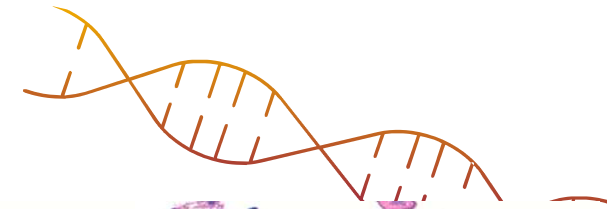
# Nicht-invasive Urotheliale Neoplasien

Dr. med. Britta Wagner

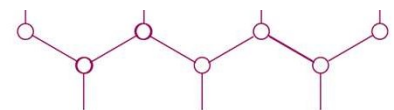
Durch  blick

# Das normale Urothel

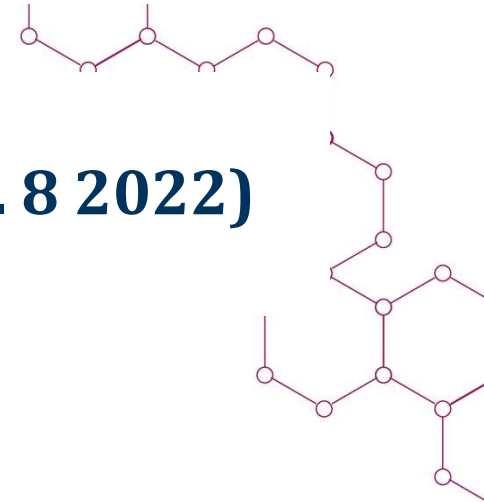
- 5-7 Zellschichten in kontrahierter, 2-3 Zellschichten in distendierter Harnblase
- „Ordentlich geschichtete“ Zellanordnung
- Basales Urothel:
  - zylindrisch mit gut sichtbaren Zellgrenzen
  - angrenzend an Basalmembran
- Intermediäres Urothel:
  - kubisch bis flach-zylindrisch
  - gut sichtbaren Zellgrenzen
  - amphophiles, glycogenreiches Zytoplasma
  - Ovoide Nuklei regelmäßig arrangiert, mit der Hauptachse senkrecht zur Oberfläche und polarer Anordnung, mit feinem Kernchromatin und z.T. kleinen (unauffälligen) Nukleolen
- Luminale Schirmchenzellschicht:
  - aus großen Zellen mit viel eosinophilen Zytoplasma,
  - regelmäßig 2-kernig, oft Nukleolen



Brunn'sche Zellnester







# Urinary and Male Genital Tumours (WHO 5th ed., Vol. 8 2022)

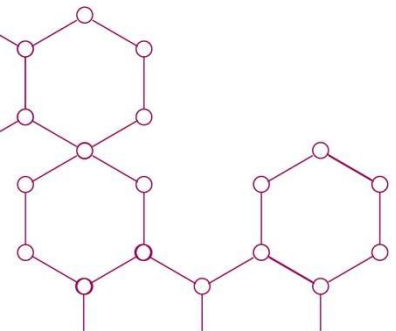
## Nicht-invasiven urotheliale Neoplasien

- Urotheliales Papillom
  - Invertiertes urotheliales Papillom
  - Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLUMP)
  - Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, low-grade (pTa low grade G1/G2)
  - Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom, high-grade (pTa high grade G2/G3)
- 
- Urotheliales Carcinoma in situ
    - Dysplasie





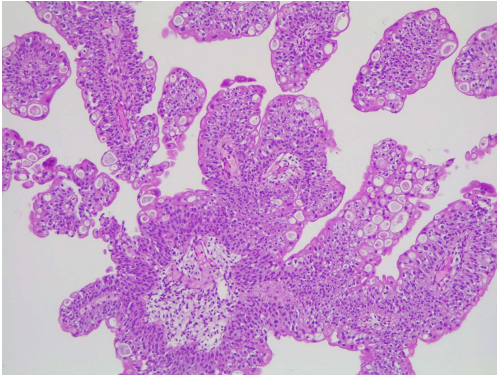
# Papilläre nicht-invasive urotheliale Neoplasien



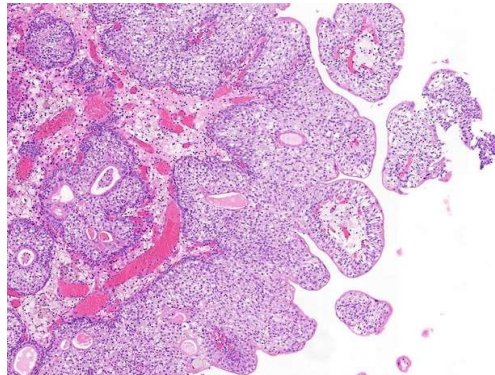
Durch  blick

# Das Spektrum exophytischer urothelialer papillärer Läsionen

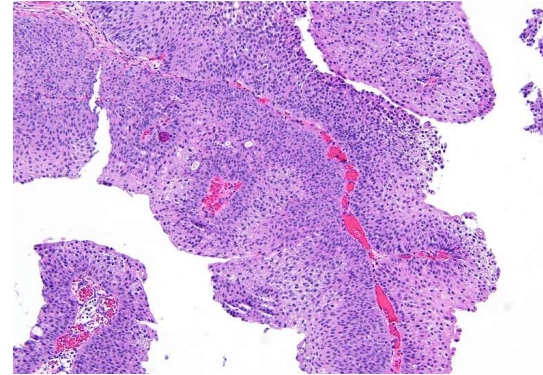
Papillom



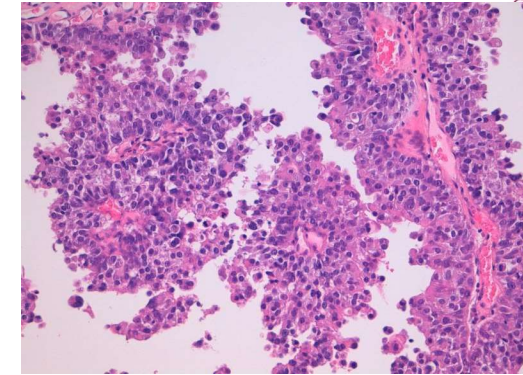
PUNLUMP



Nicht- invasives  
Urothelkarzinom low grade  
(G1/ G2)



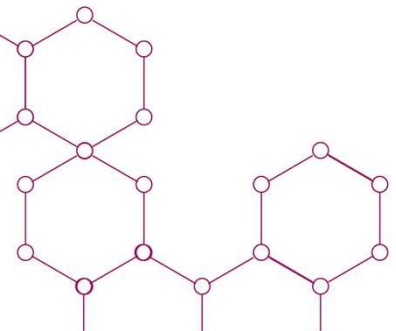
Nicht- invasives  
Urothelkarzinom high  
grade (G2/G3)



\* Histologische Bilder aus Urinary and Male Genital Tumours WHO 5th ed., Vol. 8 2022

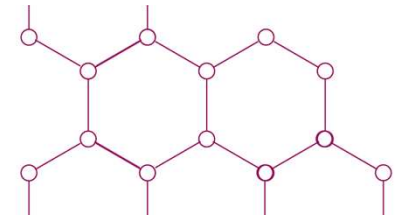


# Live- Mikroskopie Fallbeispiel 1



Durch  blick

# Diagnose: Urotheliales Papillom



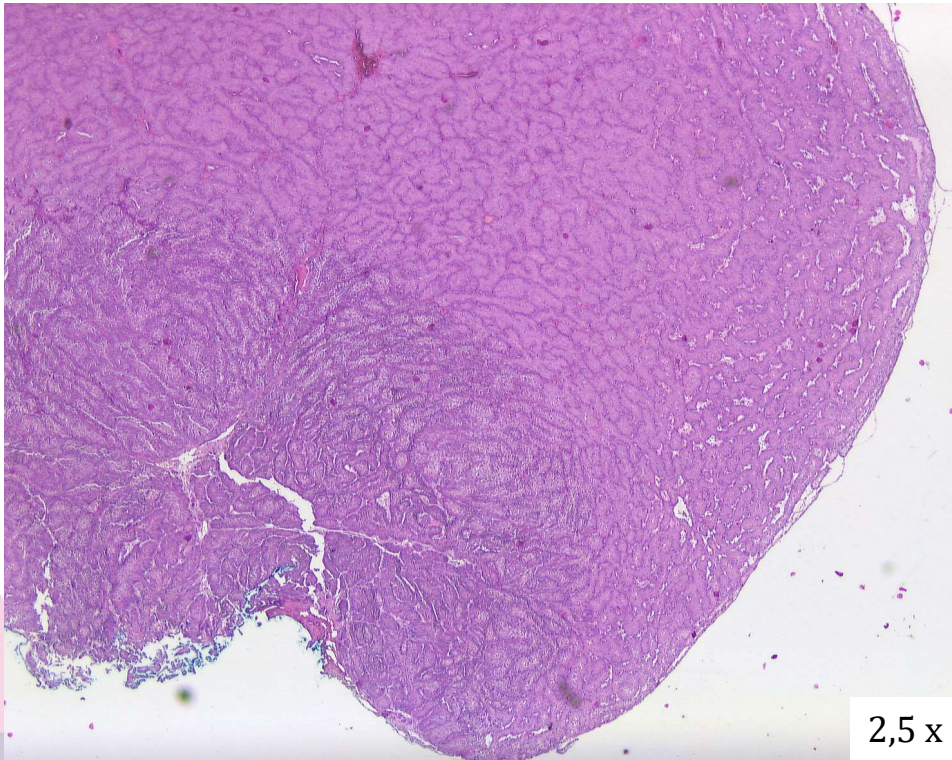
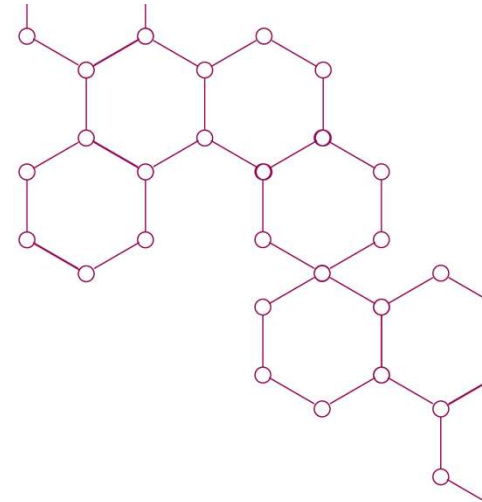
- Definition:
  - Das urotheliale Papillom ist eine benigne solitäre exophytisch papilläre Neoplasie die aus dünnen fibrovaskulären Stromakernen von normal breitem zytologisch atypiefreiem Urothel überkleidet ist.
- Diagnostische Kriterien
  - Exophytisches Wachstum
  - Zellularität < 7 Zellreihen (normale urotheliale Dicke)
  - Schmale Papillen mit fibrovaskulären Stromakern ohne (allenfalls minimalen) Verzweigungen
  - Die Zellen mit erhaltener Ordnung und mit erhaltender Kernpolarität
  - Schirmchenzellschicht erhalten, z.T. Hobnail-artige Erscheinung, leicht vergrößert, vakuolisiertes Zytoplasma oder muzinöse Metaplasie
  - Keine (oder nur ganz vereinzelt basale) Mitosen
- Prognose
  - Rezidive selten, Progress in höhere Tumorstadien <1%
- Differentialdiagnosen
  - Polypoide / Papilläre Zystitis (Entzündungsreaktion mit Ödem des angrenzenden Stromas sorgt für papilläre Erscheinung, ggf. reaktive Urothelveränderungen)
  - PUNLMP
  - Papilläres Urothelkarzinom (pTa)



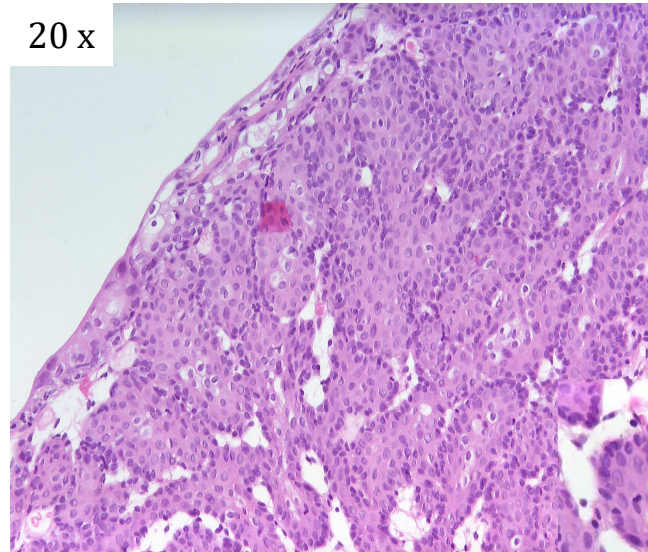


# Das invertierte Papillom

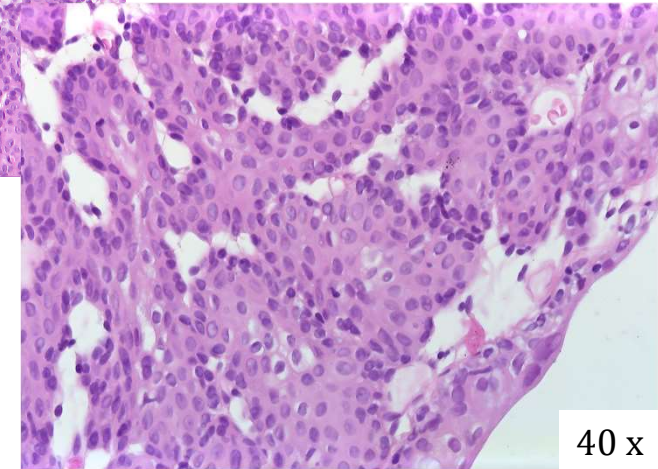
- Definition
  - Benigne urotheliale Neoplasie mit endophytischem Wachstumsmuster in der Lamina Propria, die aus einer komplexen trabekulär-anastomosierenden Proliferation aus Urothelzellen besteht



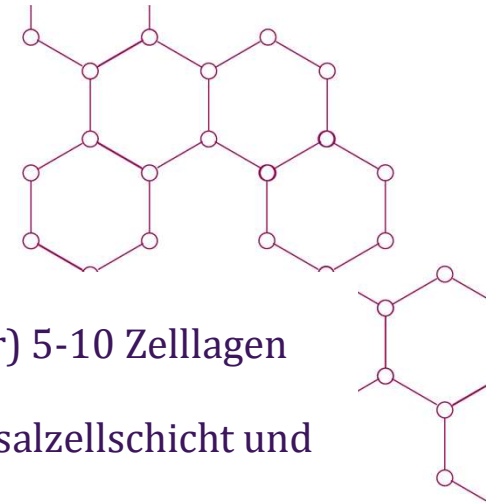
20 x



CAVE: Neben dem invertierten Papillom gibt ebenfalls invertierte Varianten des PUNLMP und des papillären Urothelkarzinom LG / HG



# Das invertierte Papillom

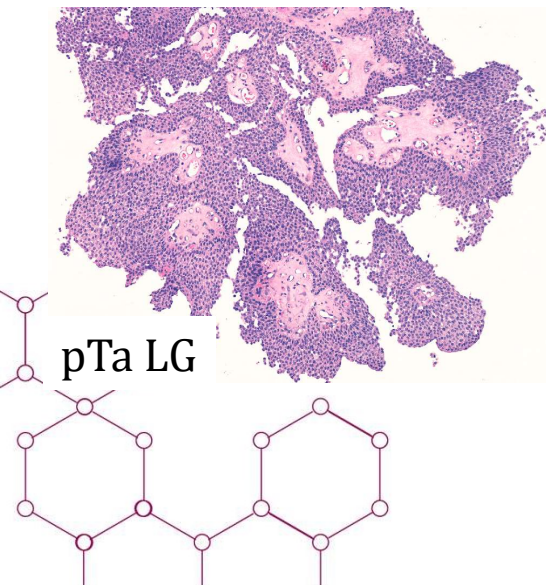
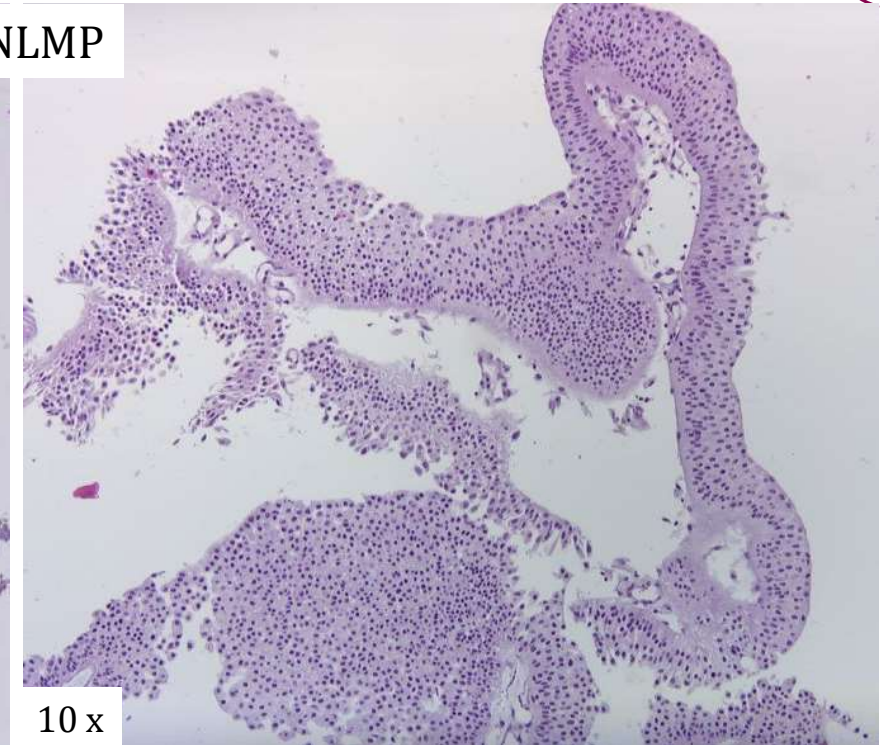
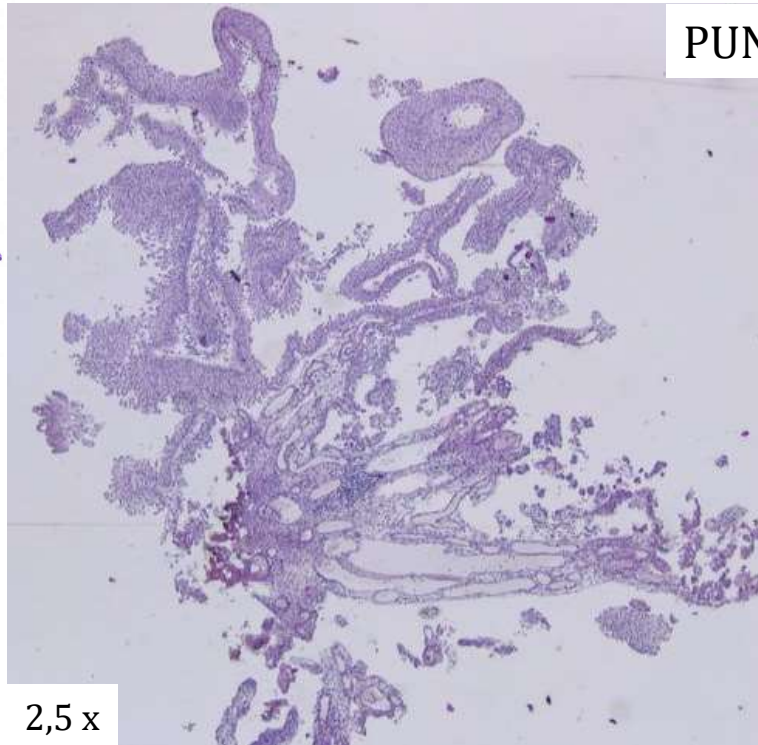
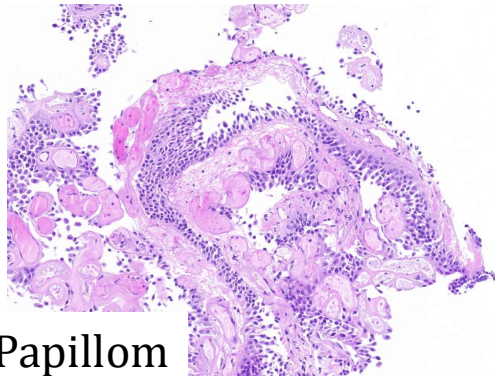


- Diagnostische Kriterien
  - Anastomosierende urotheliale Zellstränge normaler (allenfalls leicht verbreiteter) 5-10 Zelllagen
  - Endophytisches Wachstum mit Invagination in die Lamina Propria
  - Die Urotheltrabekel bestehen aus einer palisadierenden dukleren („blauerer“) Basalzellschicht und einer strömend angeordneten zentral Urothelschicht
  - Scharfe randliche Demarkierung der Läsion, keine Stromadesmoplasie
  - Keine zytologischen Atypien, keine (allenfalls ganz vereinzelte) Mitosen
  - Keine oder nur minimale exophytische Komponente
  - Metaplasien können kleinherdig vorkommen (plattenepithelial, Panethzellartige neuroendokrine Eigenschaften,...)
- Prognose
  - Rezidive selten < 1%
- Differentialdiagnosen
  - Invasives Urothelkarzinom / invertiertes Urothelkarzinom (Zelluäre Atypien, atypische Mitosen)
  - Cystitis cystica
  - (Inverted) PUNLMP (>10 Zellagen, knotig endophytische Anordnung)



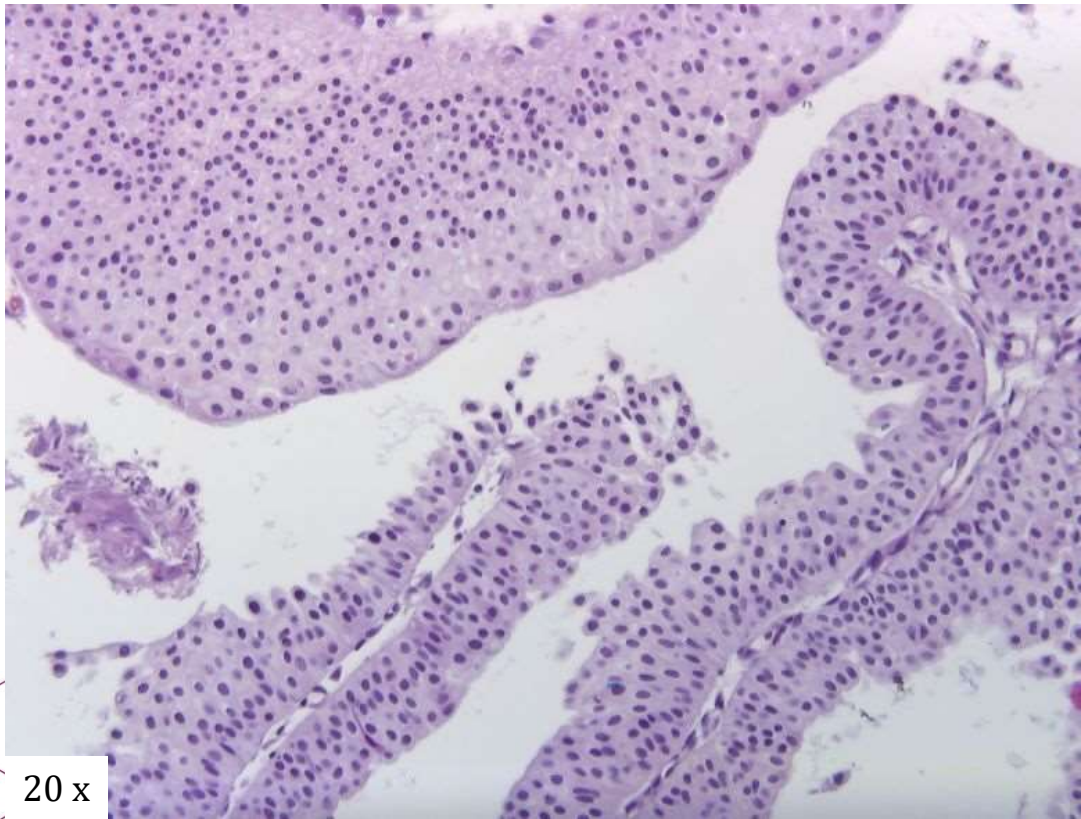


# Papilläre urotheliale Neoplasie of low grade malignant potential (PUNLMP)

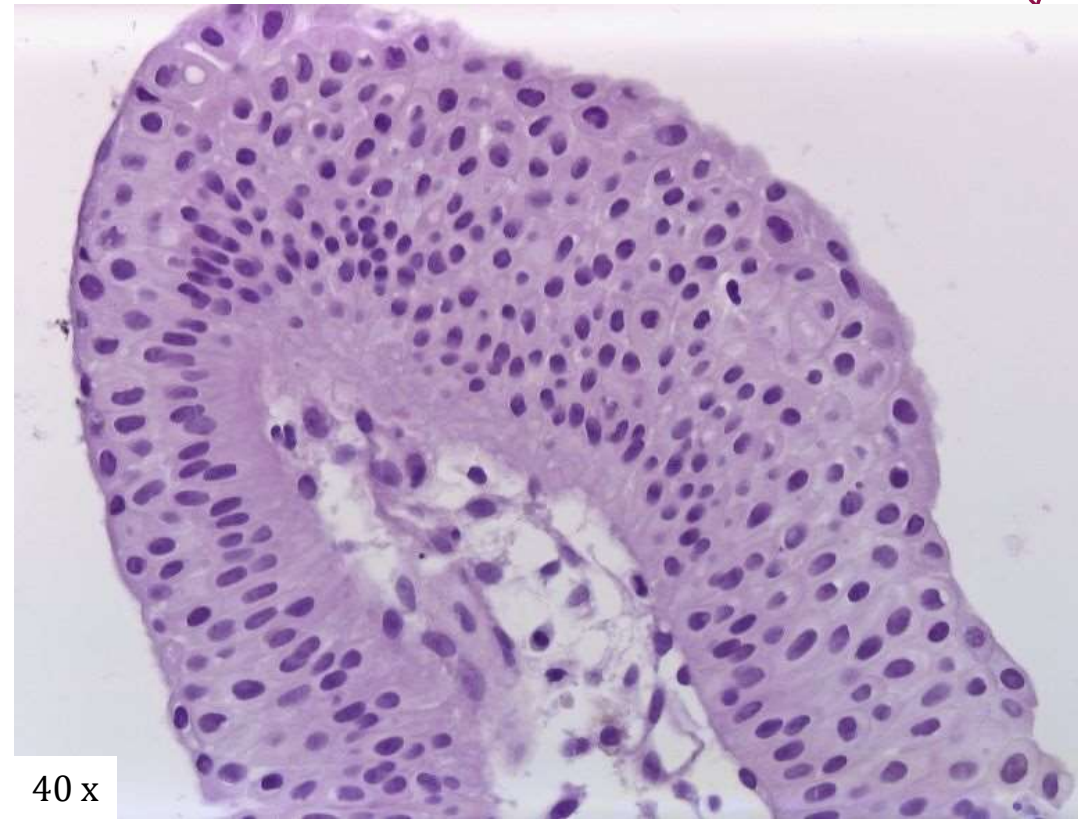




# Papilläre urotheliale Neoplasie of low grade malignant potential (PUNLMP)

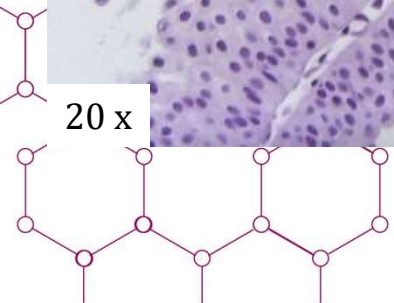


20 x



40 x

Durch  blick



# Papilläre urotheliale Neoplasie of low grade malignant potential (PUNLMP)



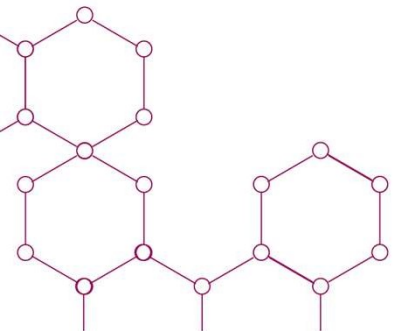
- Definition:
  - Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrigem malignem Potential mit papillären fibrovaskulären Strukturen die von verdicktem Urothel oder von Urothel mit erhöhter Zellularität umgeben werden, ohne prominente Atypie
- Diagnostische Kriterien
  - Verzweigende papilläre Strukturen mit verdickter urothelialer Überkleidung (>7 Zelllagen)
  - Monotone Zellen mit geringer nukleärer Vergrößerung ohne Kerngrößenschwankungen oder Pleomorphie bei homogenen Kernchromatin
  - Keine Vorgeschichte eines urothelialen Karzinoms
- Prognose
  - geringere Rezidivrate als das papilläre Urothelkarzinom
- Differentialdiagnose
  - Papilläres Urothelkarzinom (insbesondere pTa low grade)
  - Urotheliales Papillom
  - Polypoides papilläre Zystitis





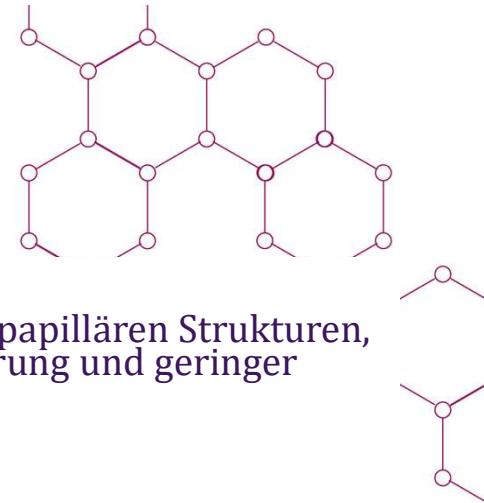
# Live- Mikroskopie

## Fallbeispiel 2



Durch  blick

# Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom (pTa – G1/G2) low grade

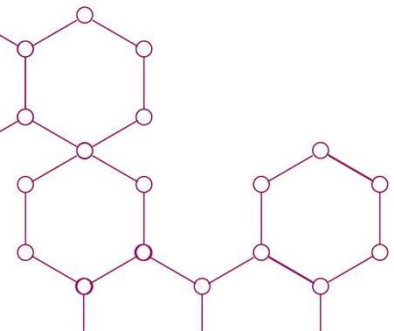


- Definition
  - Das nicht-invasive papilläre Urothelkarzinom (low grade) ist eine maligne Neoplasie, aus papillären Strukturen, die durch eine Basalmembran begrenzt sind und von Urothel mit geringer Architekturstörung und geringer nukleärer Atypie überkleidet sind.
- Diagnostische Kriterien
  - Papillen mit dünnen fibrovaskuläres Stroma mit variabler Urotheldicke, mit Verzweigungen und interpapillären Fusionen
  - In mittlerer / großer Vergrößerung konsequente leichte Zellkernvergrößerung, einzelne hyperchromatische Zellkerne, Zellkernpolaritätsverlust und geringe Kerngrößenvarianz.
  - Wenige suprabasale Mitosen (kein Cut-off im Vergleich zur high-grade- Variante)
  - Achtung: Bei inkomplett resezierten papillären Urothelkarzinomen immer vorsichtig mit dem Staging „low-grade“ sein, vor allem im oberen Harntrakt
  - Für den Befund: Grading empfehlenswert (G1/G2) und mitangeben ob Detrusormuskulatur erfasst wurde.
- Prognose
  - Rezidivrate 50%, 10-20% zeigen eine Progression in high grade oder Invasivität
- Differentialdiagnosen
  - Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom high grade
  - PUNLMP



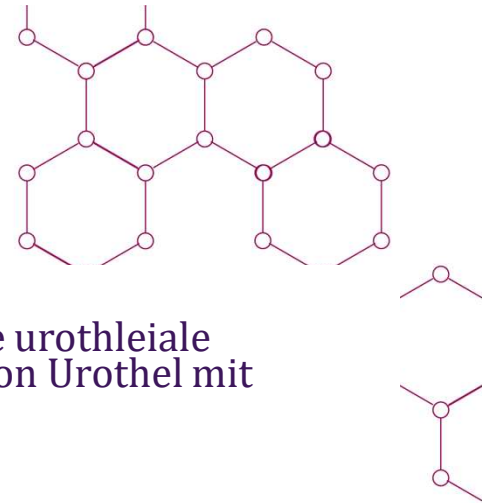
# Live- Mikroskopie

## Fallbeispiel 3



Durch  blick

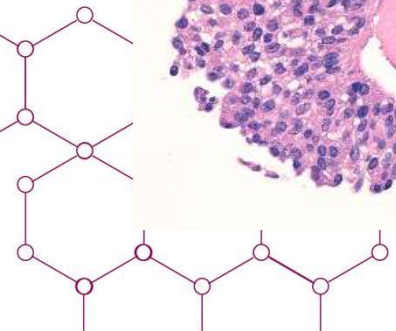
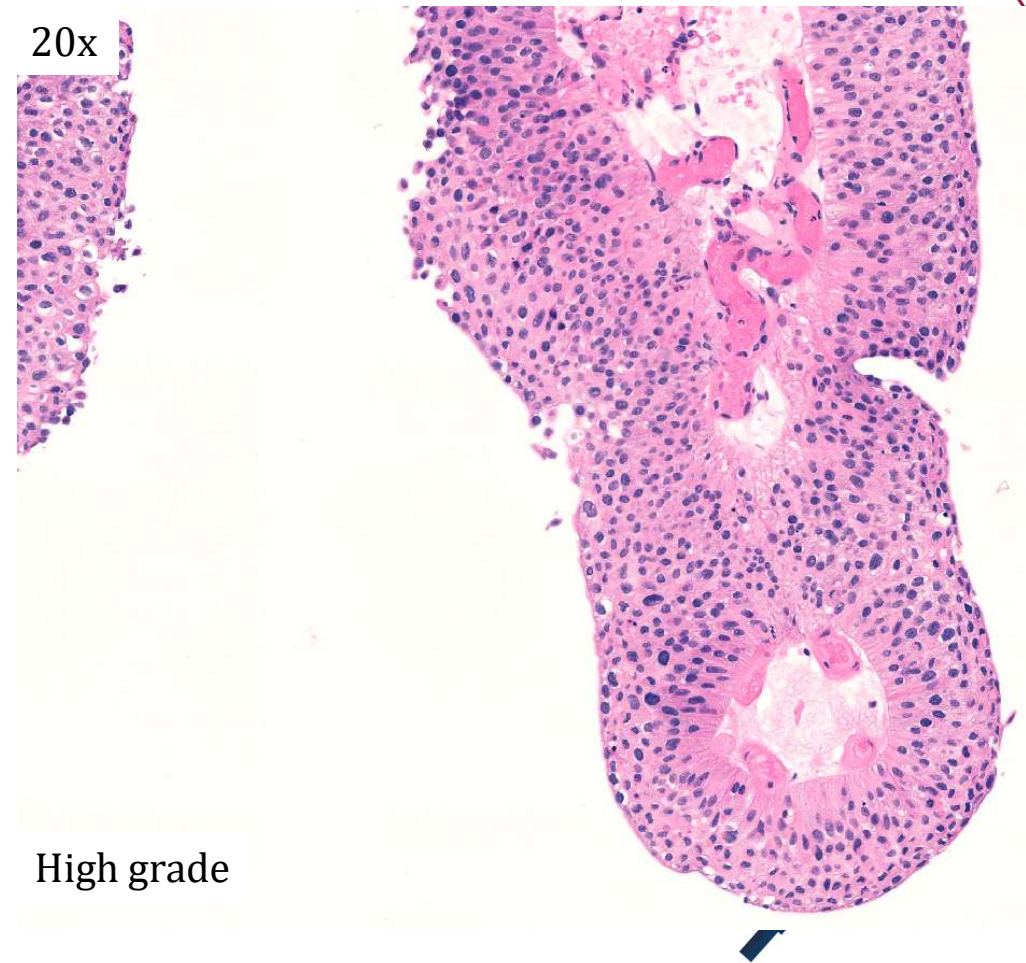
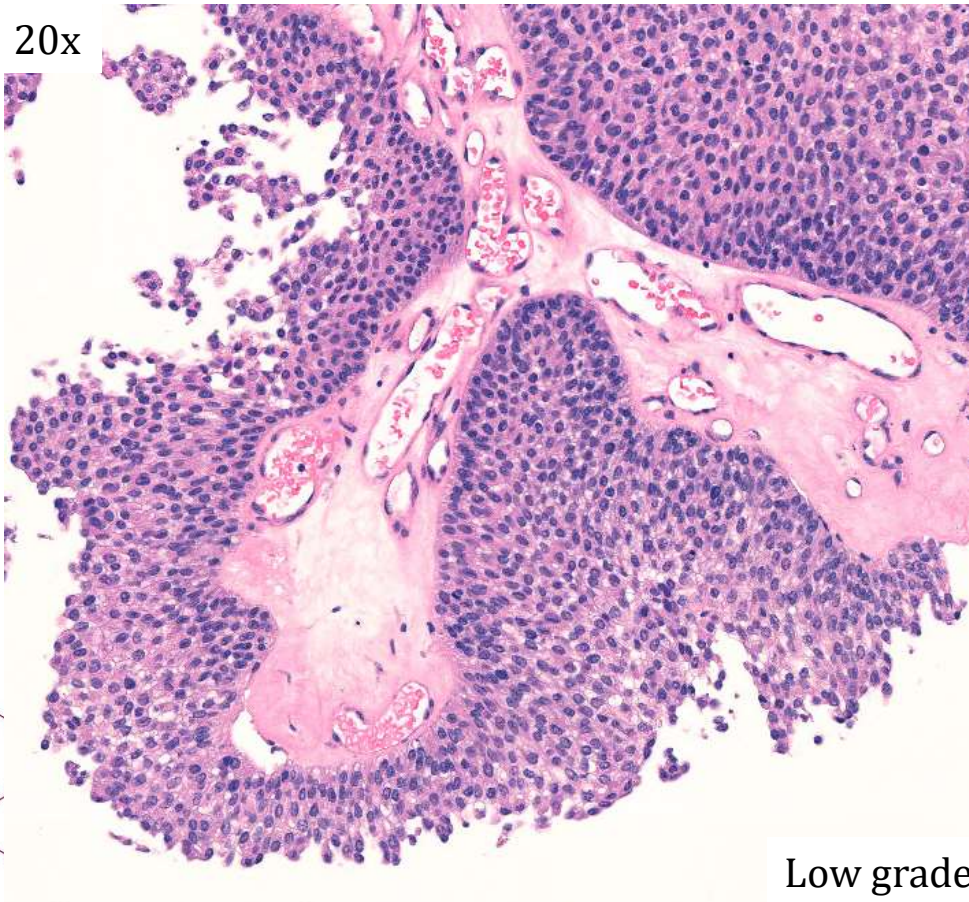
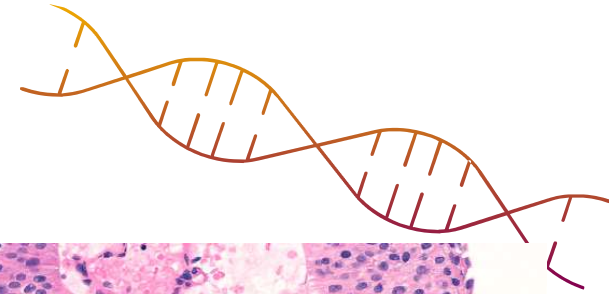
# Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom (pTa - G2/G3) high grade



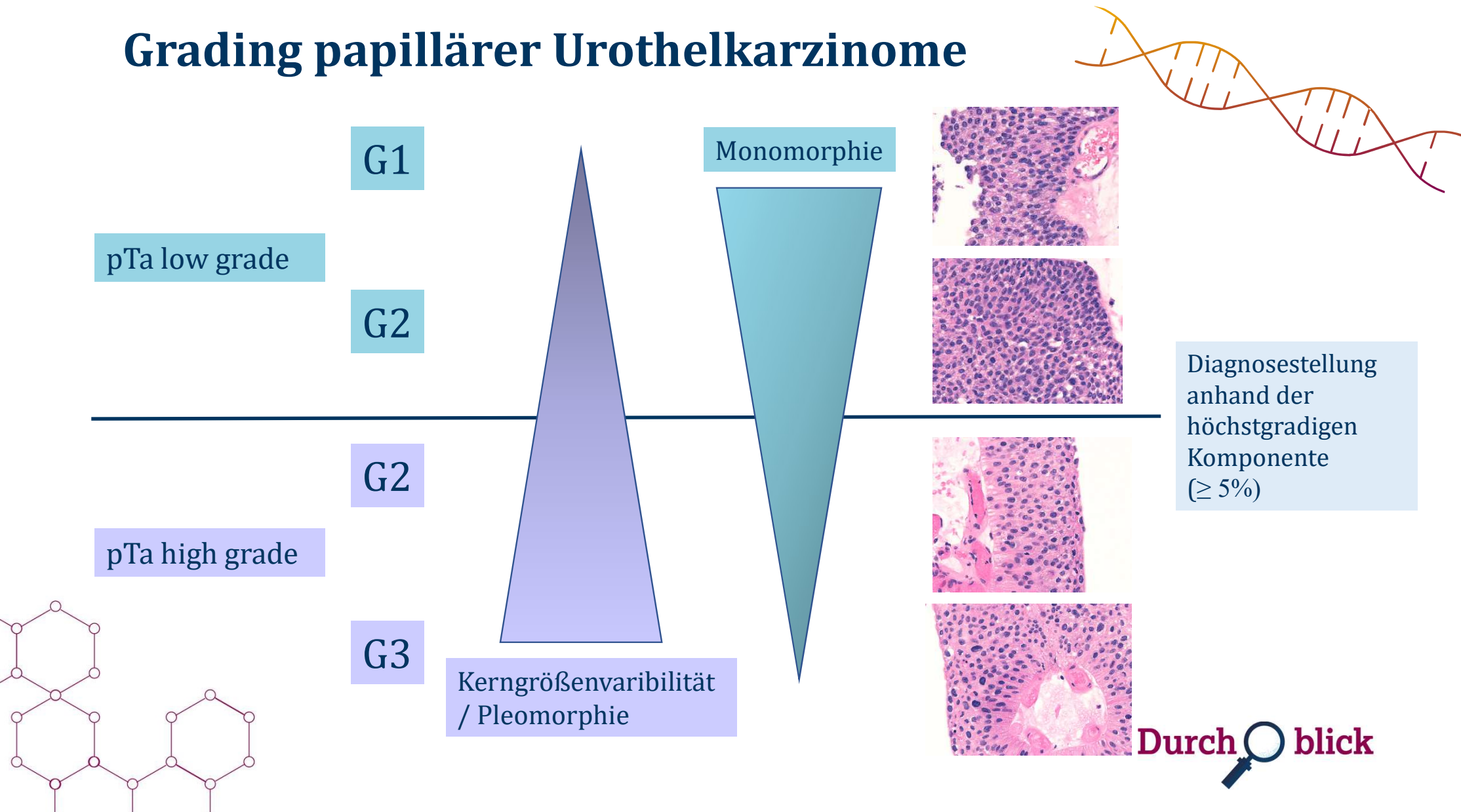
- Definition
  - Definition: Das nicht-invasive papilläre Urothelkarzinom (high grade) ist eine maligne urothleiale Neoplasie mit papilläre Strukturen die durch eine Basalmembran begrenzt sind und von Urothel mit erheblicher Architekturstörung und deutlicher nukleärer Atypie gekennzeichnet sind.
- Diagnostische Kriterien
  - Die Stromapapillen zeigen oft komplexe Verzweigungen und häufigen interpapillären Fusionen
  - Urotheliale Atypien fallen bereits in geringer Vergrößerung auf: Polaritätsverlust, irreguläre und pleomorphe Kerne, nukleäre Hyperchromasie, prominente irreguläre Nuklei
  - (Zahlreiche) Mitosen (auch atypische Mitosen)
  - Für den Befund: Grading empfehlenswert (G2/G3) und angeben ob Detrusormuskulatur erfasst wurde.
  - Grading: papilläre Urotheliale Tumoren sind oft sehr heterogen - Faustregel high-grade-Klassifikation sollte erfolgen wenn diese  $\geq 5\%$  einnimmt
- Prognose:
  - Rezidivrate 60%, 25% zeigen eine Progression zum invasiven Urothelkarzinom
- Differentialdiagnosen
  - Nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom low grade
  - Invasives Urothelkarzinom



# pTa low grade versus pTa high grade



# Grading papillärer Urothelkarzinome





# EAU Guidelines on non-muscle-invasive (Ta,T1, CIS) Bladder Cancer

## - Risk stratification

The category of low-grade (LG) tumours (WHO 2004/2016) also includes patients with tumours classified as PUNLMP.

Additional clinical risk factors are:

- age > 70;
- multiple papillary tumours;
- tumour diameter  $\geq$  3 cm.

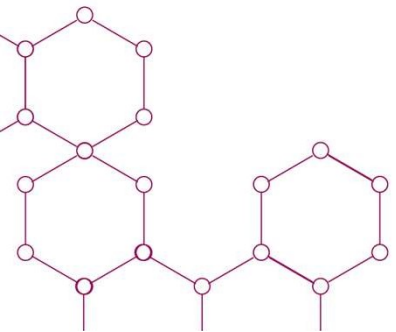
Risk Group	Description
Low Risk	<ul style="list-style-type: none"><li>• A primary, single, Ta/T1 LG/G1 tumour &lt; 3 cm in diameter without CIS in a patient <math>\leq</math> 70 years</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• A primary Ta LG/G1 tumour without CIS with at most ONE of the additional clinical risk factors*</li></ul>
Intermediate Risk	Patients without CIS who are not included in either the low-, high- or very high-risk groups
High Risk	<ul style="list-style-type: none"><li>• All T1 HG/G3 without CIS, EXCEPT those included in the very high-risk group</li><li>• All CIS patients, EXCEPT those included in the very high-risk group.</li></ul>
	<b>Stage, grade with additional clinical risk factors:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ta LG/G2 or T1 G1, no CIS with all 3 risk factors</li><li>• Ta HG/G3 or T1 LG, no CIS with at least 2 risk factors</li><li>• T1 G2 no CIS with at least 1 risk factor</li></ul>
Very High Risk	<b>Stage, grade with additional clinical risk factors:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ta HG/G3 and CIS with all 3 risk factors</li><li>• T1 G2 and CIS with at least 2 risk factors</li><li>• T1 HG/G3 and CIS with at least 1 risk factor</li><li>• T1 HG/G3 no CIS with all 3 risk factors</li></ul>

# EAU Guidelines on non-muscle-invasive (Ta,T1, CIS) Bladder Cancer – treatment according to risk stratification

EAU risk group	Treatment recommendation
Low risk	Offer one immediate instillation of intravesical chemotherapy after TURB
Intermediate risk	In all patients either one-year full-dose bacillus Calmette-Guérin (BCG) treatment (induction plus 3-weekly instillations at 3, 6 and 12 months), or instillations of chemotherapy (the optimal schedule is not known) for a maximum of one year is recommended. The final choice should reflect the individual patient's risk of recurrence and progression as well as the efficacy and side effects of each treatment modality. Offer one immediate chemotherapy instillation to patients with small papillary recurrences (presumably Ta LG/G1) detected more than one year after previous TURB
High risk	Offer intravesical full-dose BCG instillations for one to three years or radical cystectomy (RC).
Very high risk	Offer RC or intravesical full-dose BCG instillations for one to three years to those who refuse or are unfit for RC.

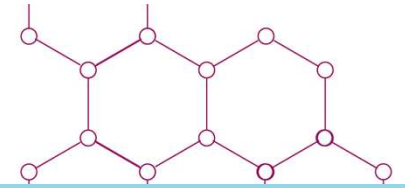


# Flache urotheliale Läsionen

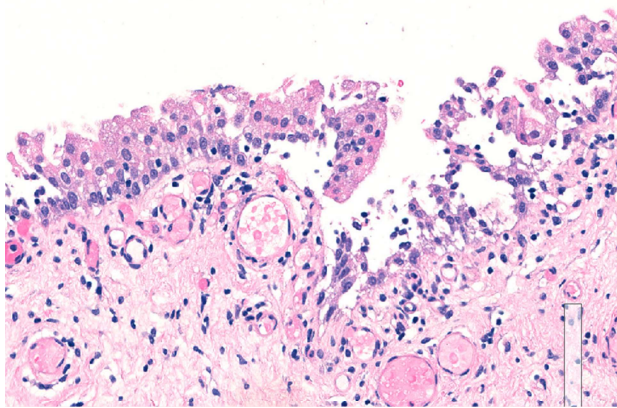


Durch  blick

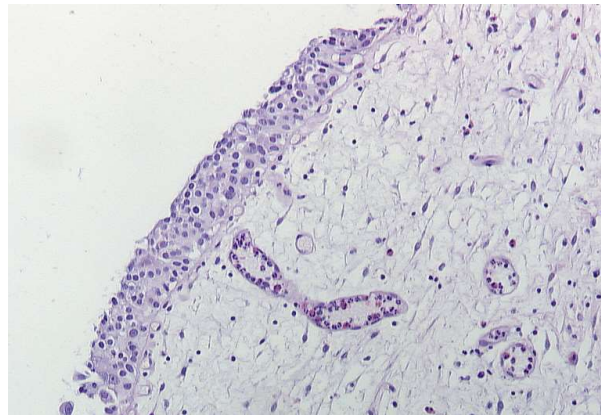
# Flache urotheliale Läsionen



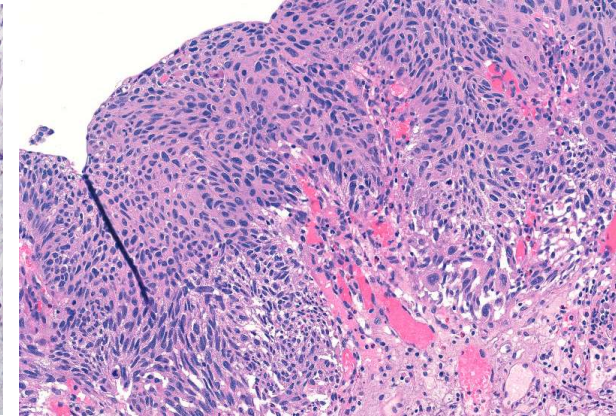
Regeneratorische  
Urothelveränderungen



Dysplasie



CIS – Carcinoma in situ



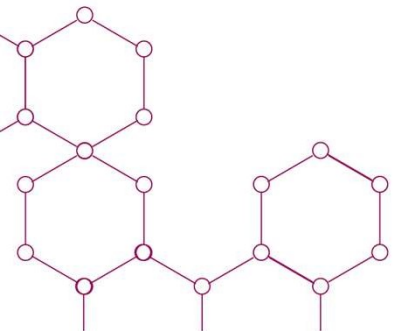
Immun-  
histochemie

CK20	nur Schirmchenzellschicht positiv (oder komplett negativ)	Nur Schirmchenzellschicht positiv (oder Blockstaining)	Transurotheliales Blockstaining positiv
CD44	transurothelial positiv (Normales Urothel färbt nur basal positiv)	Negativ oder nur basal positiv	Negativ (oder nur basal positiv)
Ki67	Typisch basal akzentuierter Proliferationsindex	gering-bis mäßig gesteigerter Proliferationsindex	Transurothelial gesteigerter Proliferationsindex
P53	Wildtyp	Wildtyp	Mutationsprofil (d.h. loss oder nukleäre Überexpression) - aber nicht obligat



# Live- Mikroskopie

## Fallbeispiel 4



Durch  blick

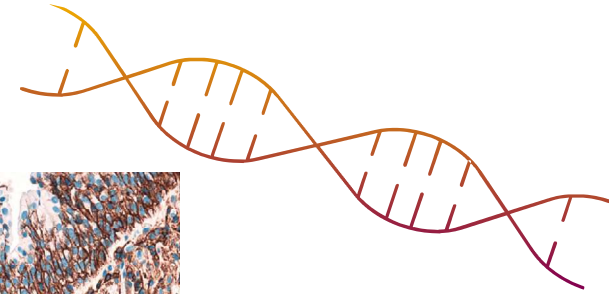
# Regeneratorische Urothelveränderungen

- Diagnostische Kriterien
  - Das reaktive Urothel ist oft unreif
  - Typisch ist eine entzündliche Durchsetzung
  - Die Zellkerne sind eher durch normale Kernformen gekennzeichnet mit glatten Konturen, aktivierte kleinere Nukleolen kommen oft vor, zumeist erhaltene Polarität
  - Abgrenzung von Basalzellen ist oft nur auf Grund der Form möglich, diese haben Kerne mit hoher Chromatindichte i.d.R. ohne Nukleolen
  - Idealer Weise sollte das klinische Setting bekannt sein
- Immunhistochemie
  - CD44 transurethelial +, CK20 nur in Schirmchenzellen + (wenn erhalten), Ki-67-Proliferationsindex kann v.a. basal leicht gesteigert sein, p53 WT
- Therapie
  - Entsprechend der auslösenden Noxe
- Differentialdiagnose:
  - Dysplasie
  - CIS

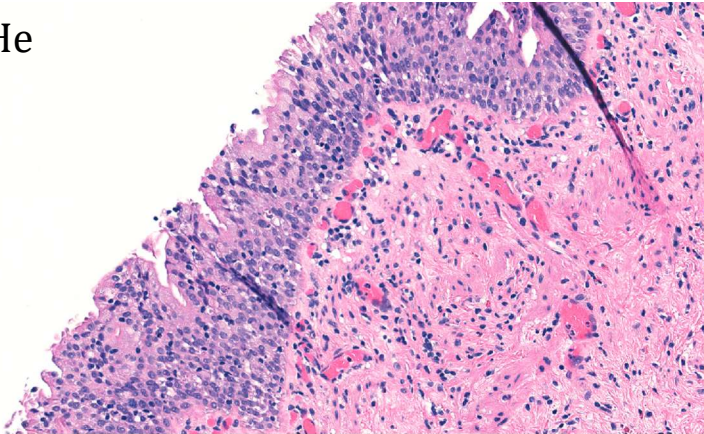




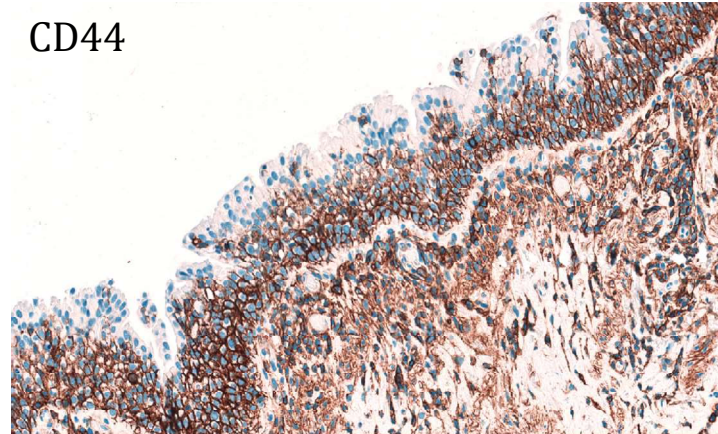
# Regeneratorische Urothelveränderungen



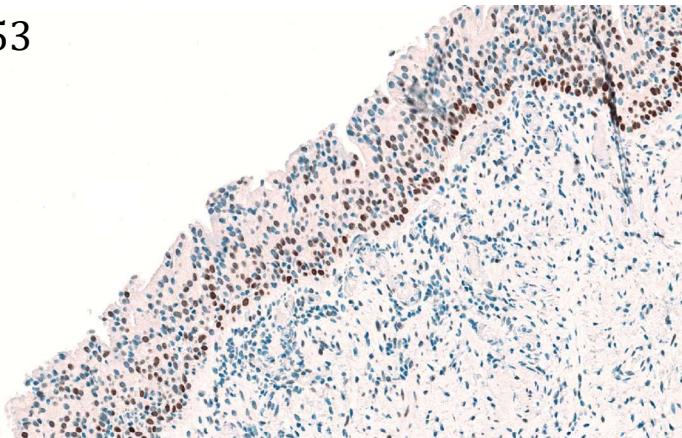
He



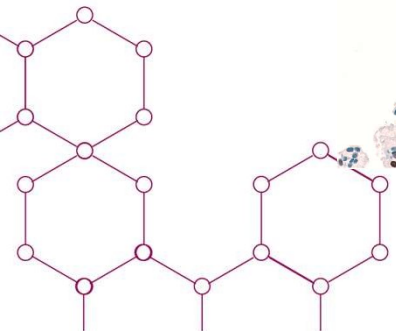
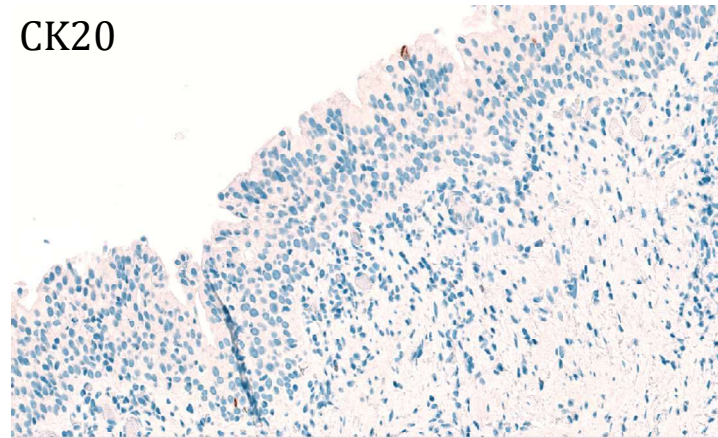
CD44



P53



CK20

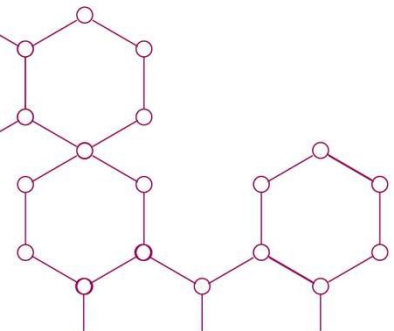


Durch  blick

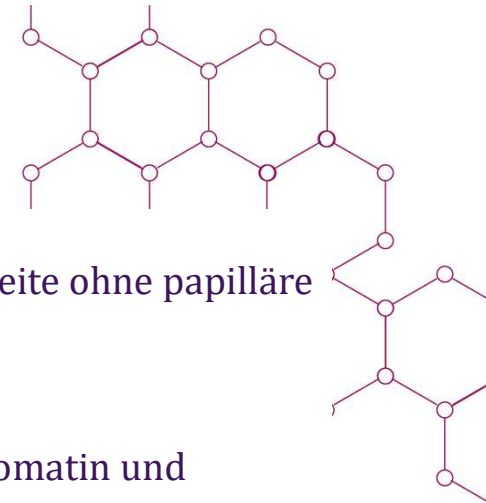


# Live- Mikroskopie

## Fallbeispiel 5



Durch  blick



# Urotheliales Carcinoma in situ

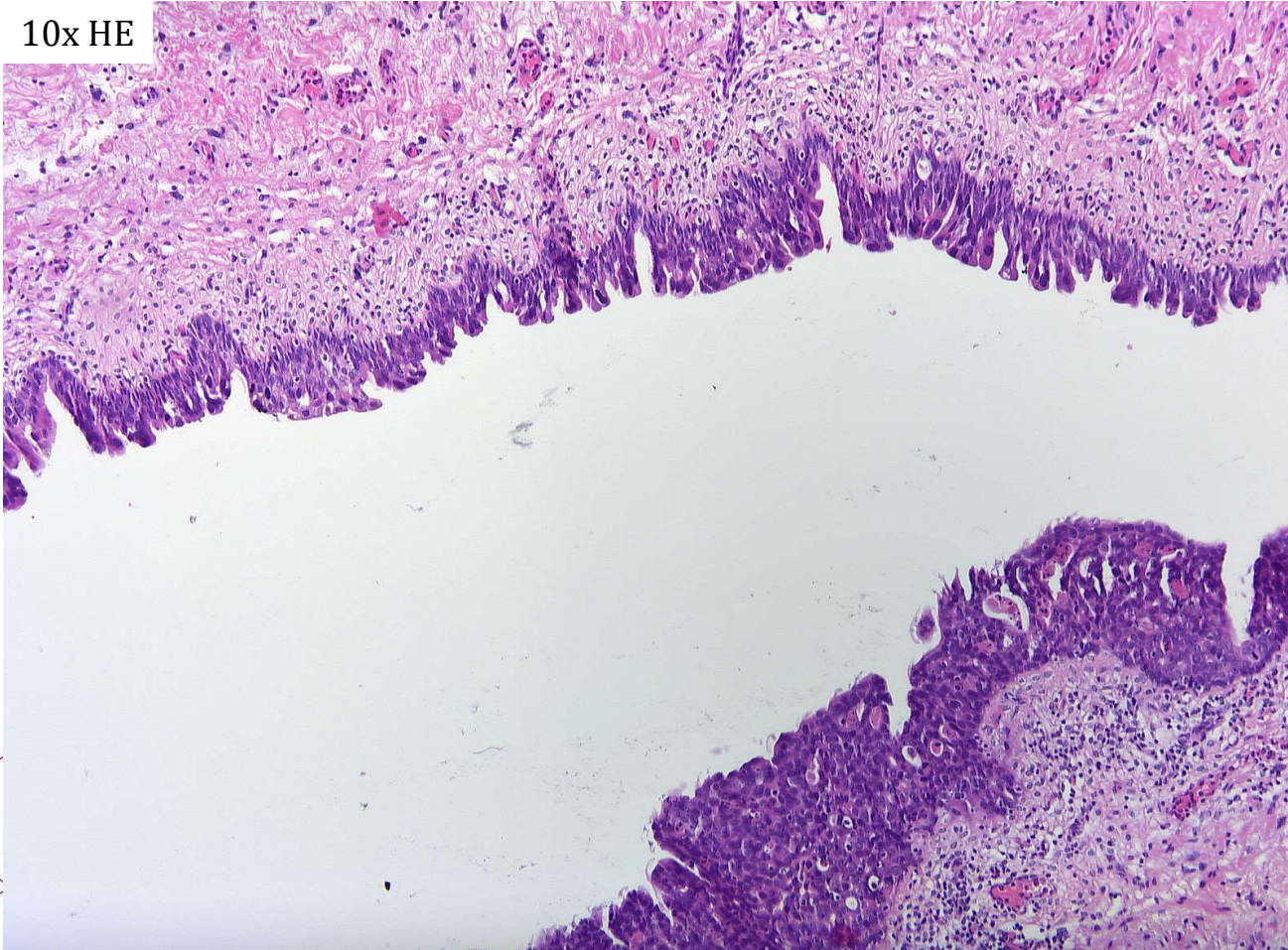
- Definition:
  - Flache neoplastische Proliferation von hochgradig malignen Urothelzellen variabler Breite ohne papilläre Formation
- Diagnostische Kriterien
  - Große pleomorphe Kerne (4-6x normale Größe) mit Hyperchromasie, irregulärem Chromatin und irregulärer Kontur, die bei geringer Vergrößerung schon auffallen
  - Nukleärer Polariitätsverlust, Nukleäres „Crowding“
  - Oft Mitosen, auch atypische Formen, aber nicht obligat für die Diagnosestellung
  - Full-thickness Atypie nicht obligat für Diagnosestellung, auch isolierte maligne Zellen oder pagetoides Ausbreitungsmuster ist für die Diagnose ausreichend
- Immunhistochemie
  - Typisch: P53 Mutationsprofil (Überexpression oder loss) → aber nicht obligat für Diagnose, Gesteigerter Ki67-Proliferationsindex (highlighted Kerngröße), CK20 transuretheliales Blockstaining +, CD44 - (nur basal +)
  - CAVE: Keiner der Marker ist ausreichend spezifisch oder sensitiv → Histomorphologie maßgeblich
- Differentialdiagnose
  - Regeneratorische Epithelveränderungen
  - Dysplasie
  - Invasives Urothelkarzinom



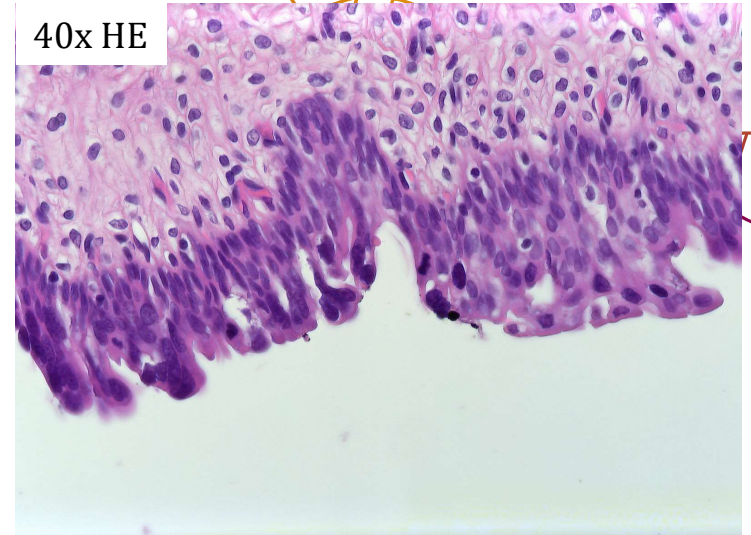


# Carcinoma in situ

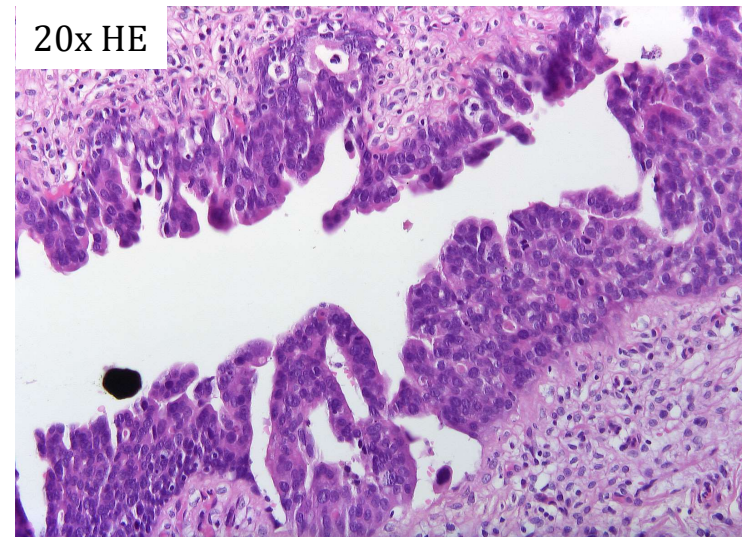
10x HE



40x HE



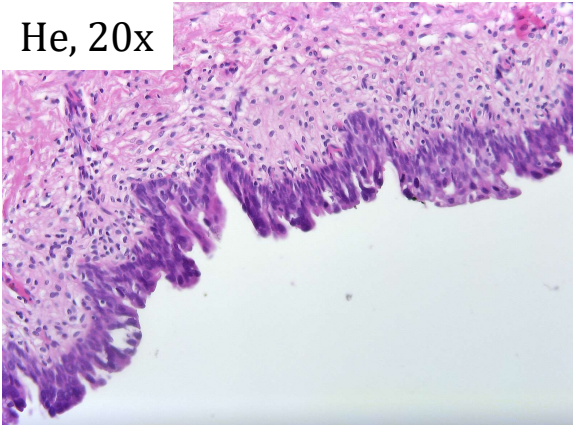
20x HE



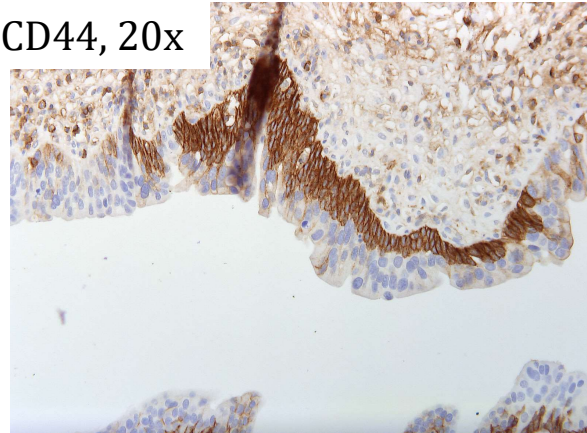


# Carcinoma in situ

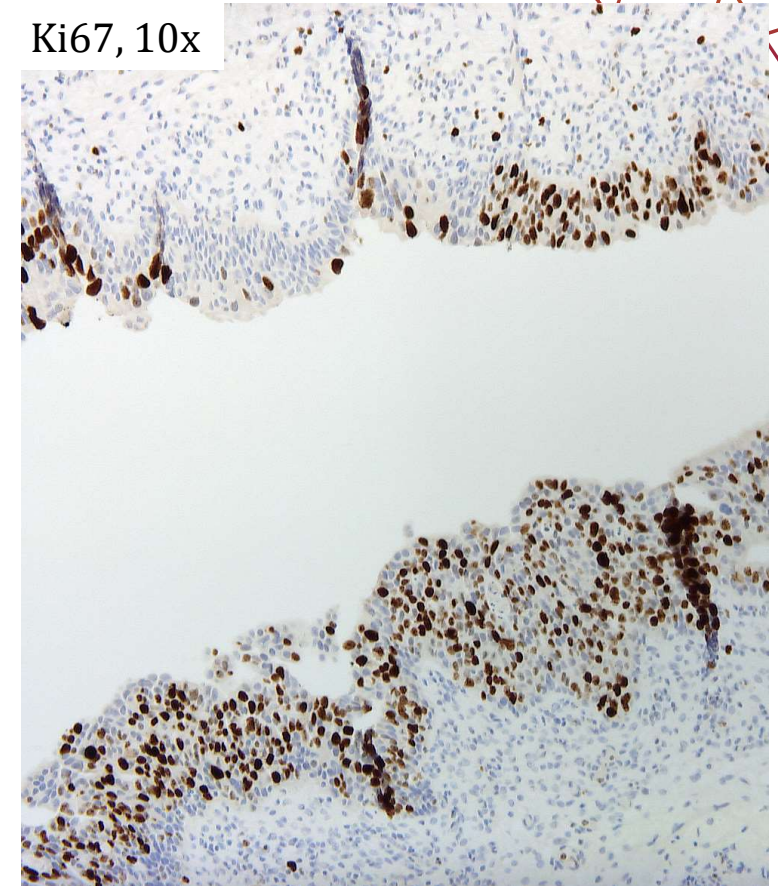
He, 20x



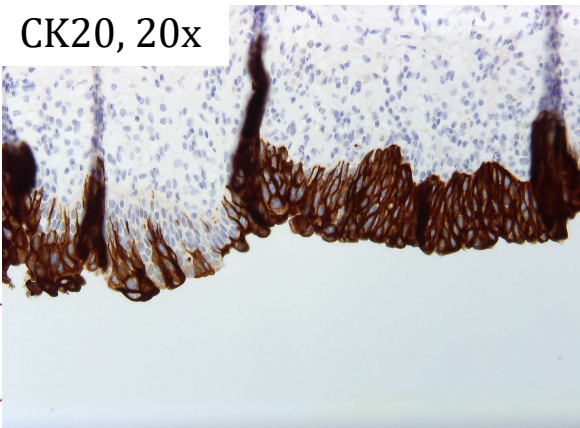
CD44, 20x



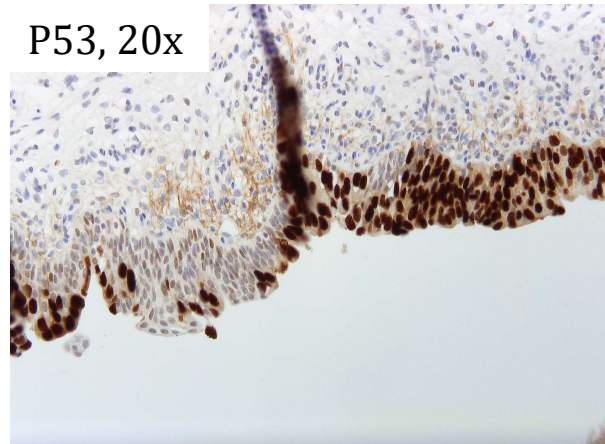
Ki67, 10x



CK20, 20x



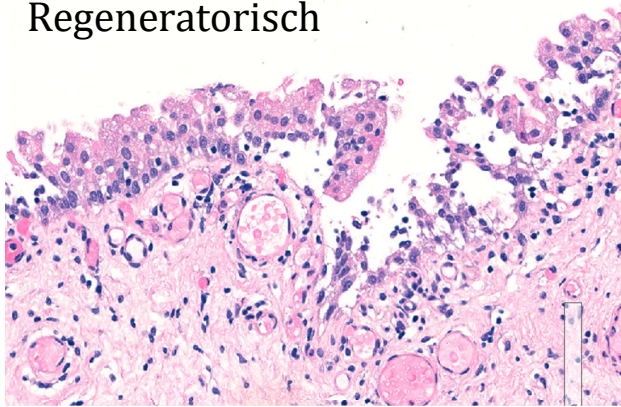
P53, 20x



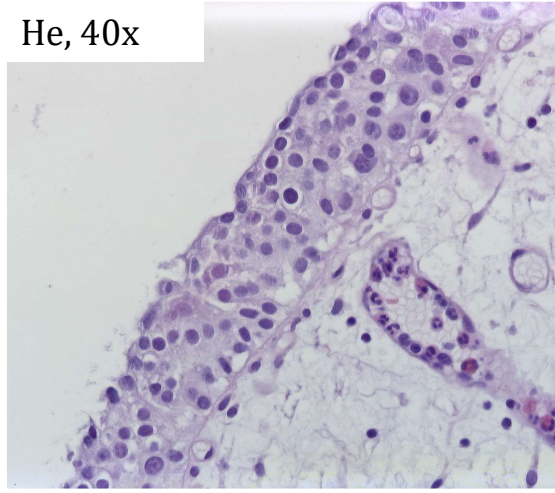


# Urotheliale Dysplasie

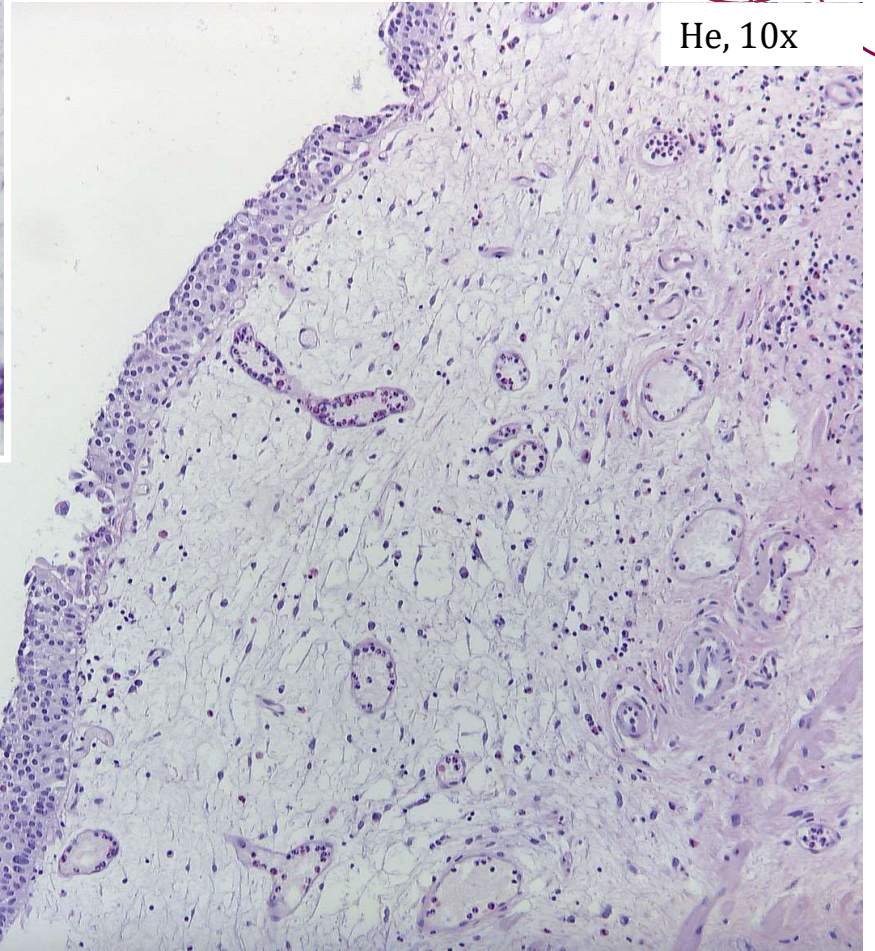
Regeneratorisch



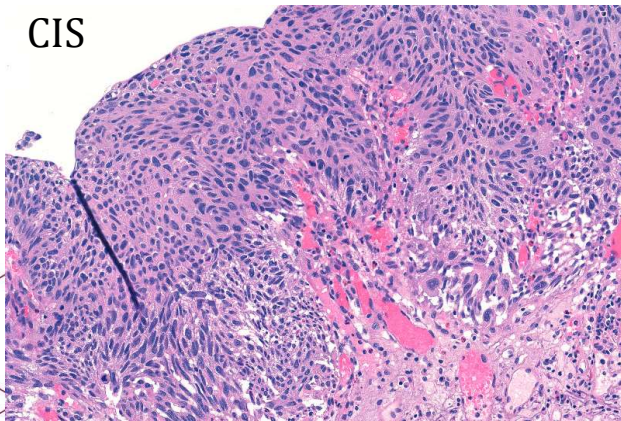
He, 40x



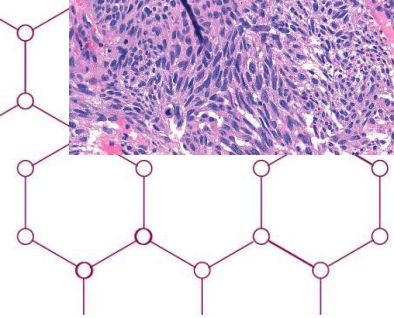
He, 10x



CIS



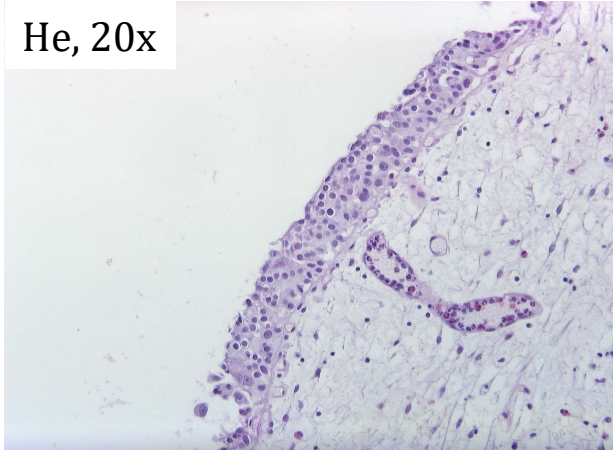
Dysplasie



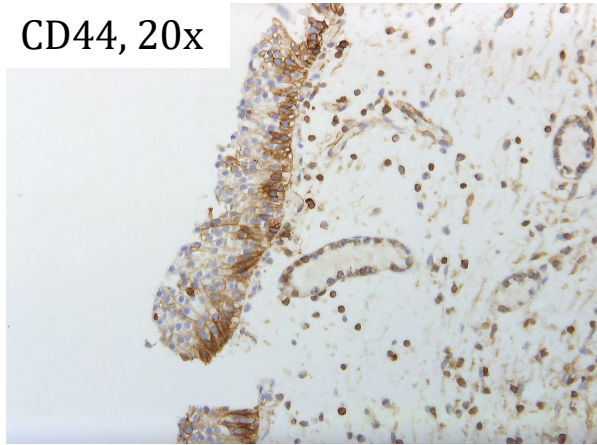


# Dysplasie

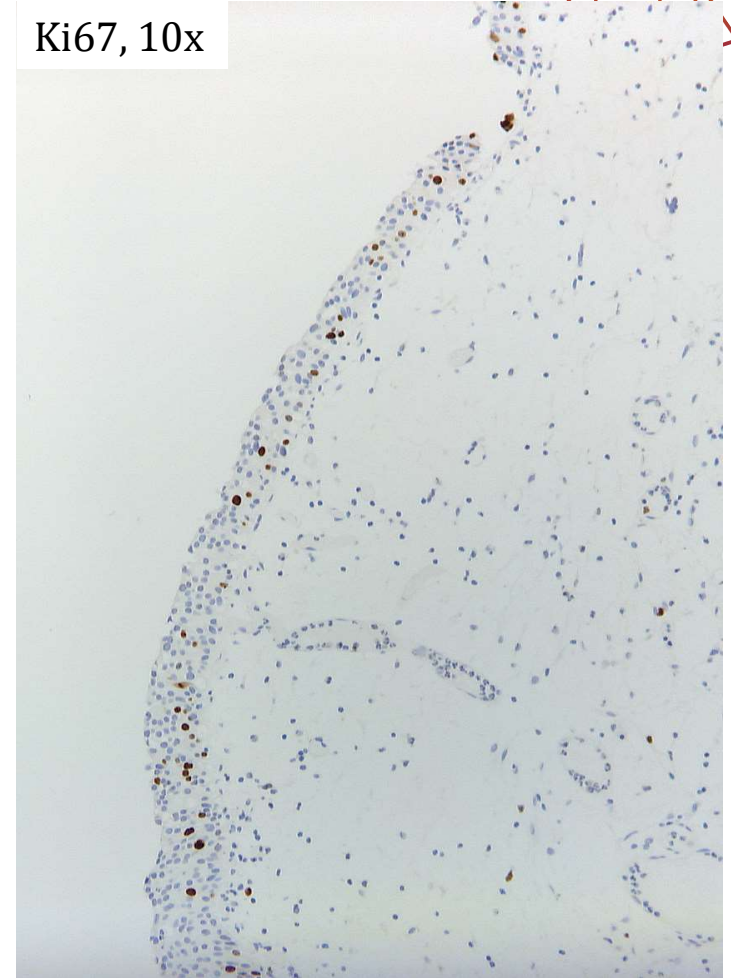
He, 20x



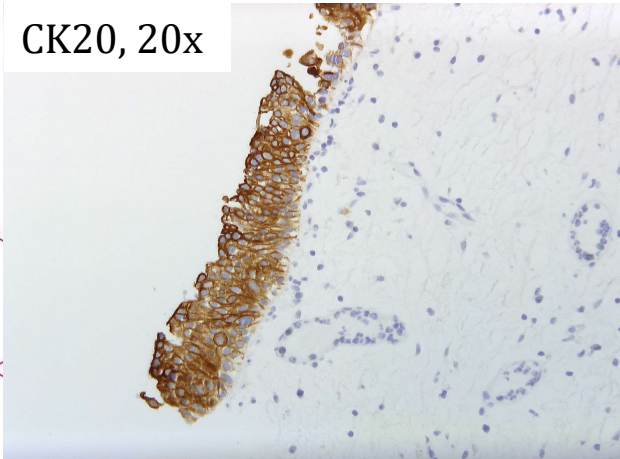
CD44, 20x



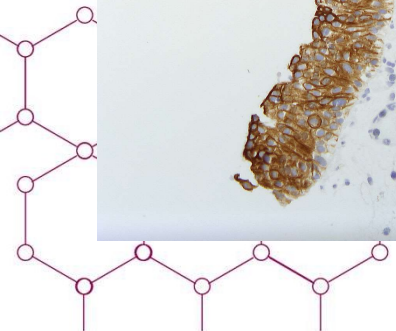
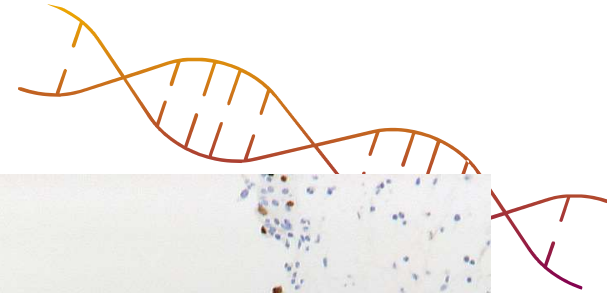
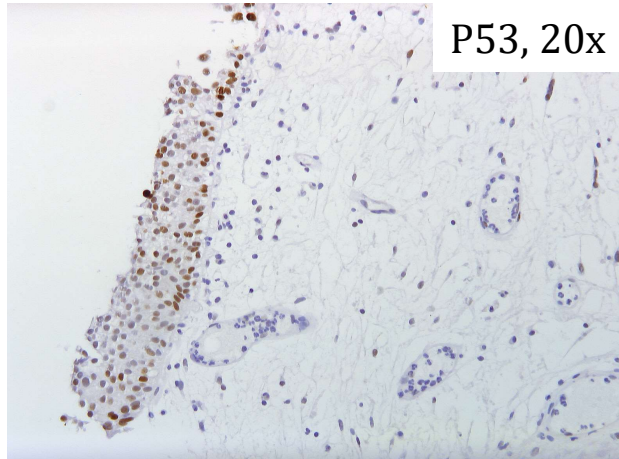
Ki67, 10x



CK20, 20x

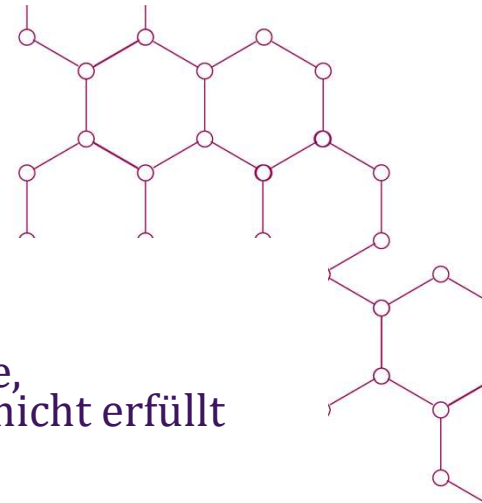


P53, 20x



# Urotheliale Dysplasie

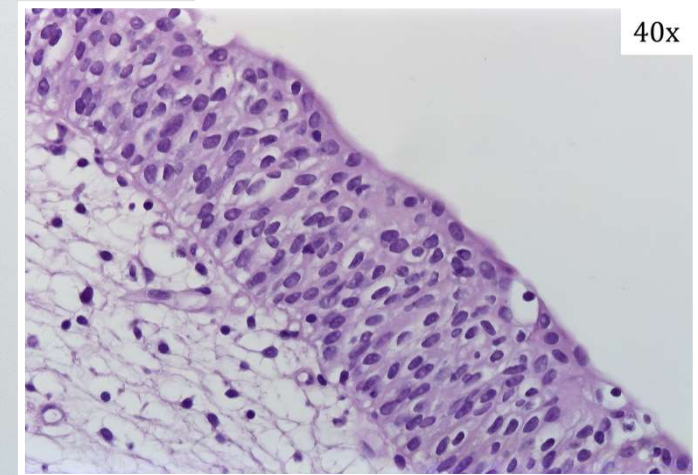
- Allgemein
  - In der neuen WHO unter CIS eingruppiert
  - Definition: Sporadisch diagnostizierte, schlecht reproduzierbare Kategorie, neoplastischen Ursprungs, die die zytologischen Kriterien des CIS jedoch nicht erfüllt
- Diagnostische Kriterien
  - Zytologisch atypisches Urothel, dass die Kriterien für ein CIS noch nicht erreicht
- Immunhistochemie
  - Oft besteht eine Divergenz zwischen Morphologie und IHC, die dazu führt, dass das Vollbild der CIS nicht erreicht wird
  - CK20 + / - , CD44 - oder basal erhalten, Ki67-Proliferationsindex leicht bis moderat gesteigert, P53 WT
- Differentialdiagnose
  - Reaktive Urothelveränderungen
  - CIS





# Alltägliche Grenzfälle I – CIS? Dysplasie? Regeneratorisch?

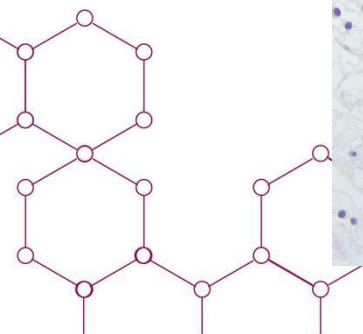
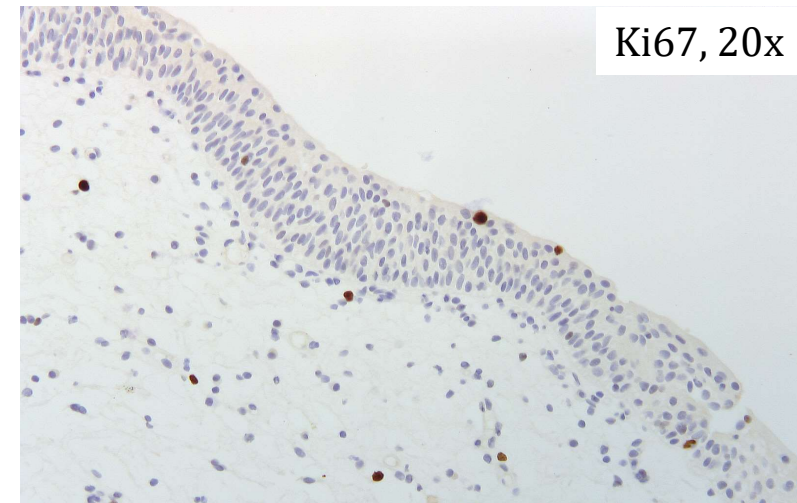
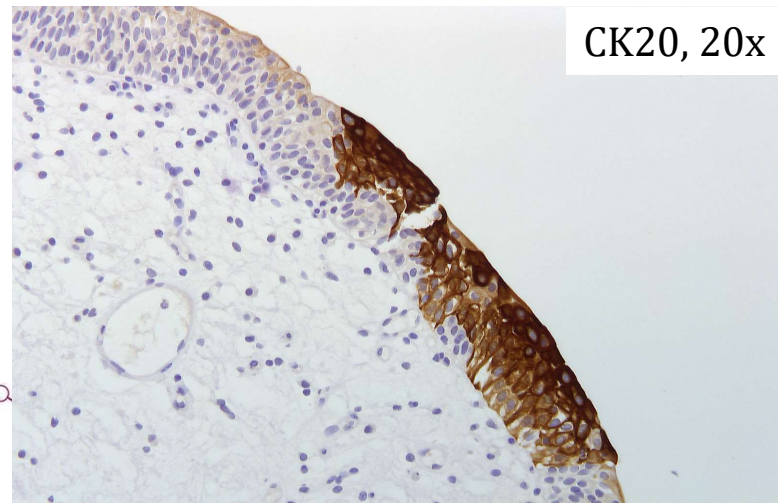
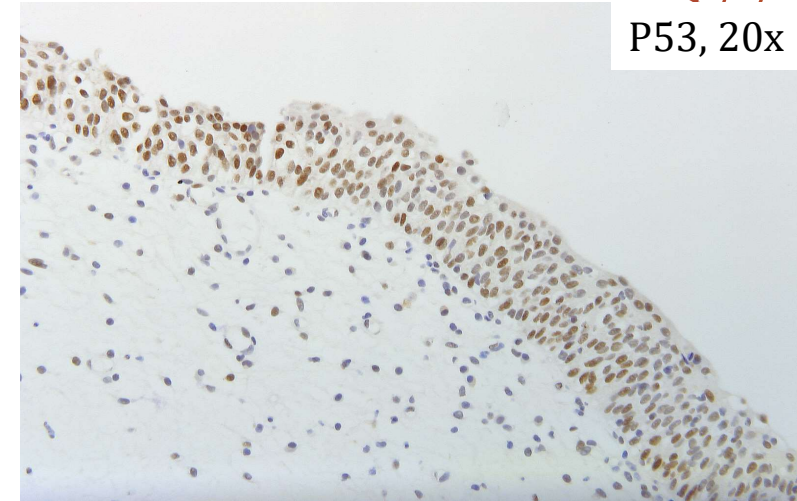
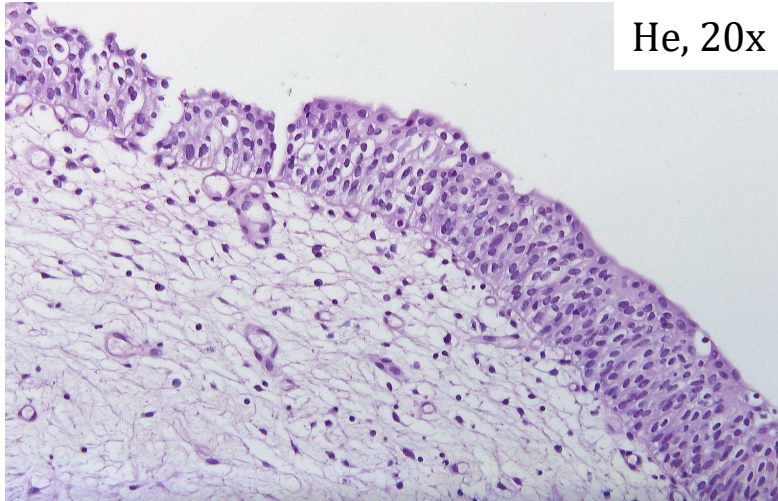
He, 5x



Durch  blick

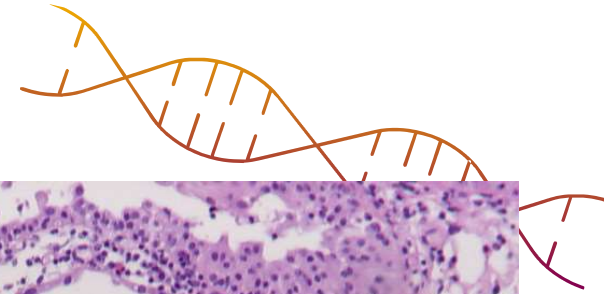


# Alltägliche Grenzfälle I – CIS? Dysplasie? Regeneratorisch?

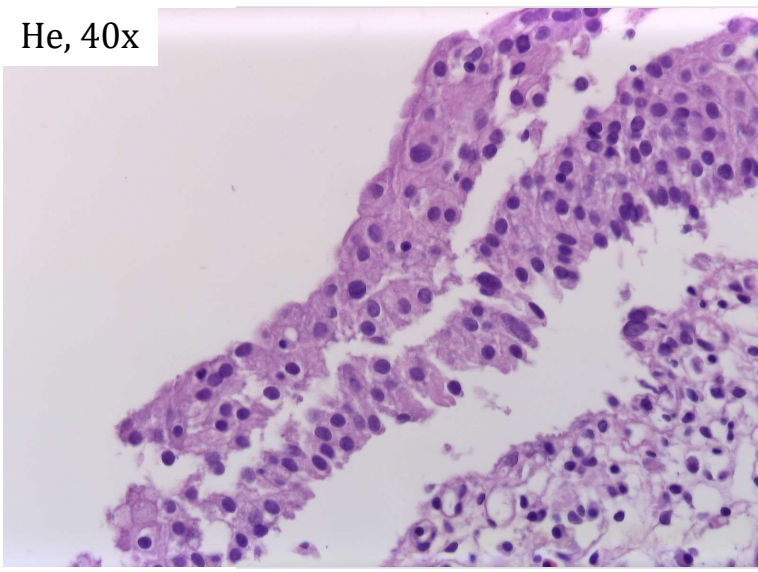




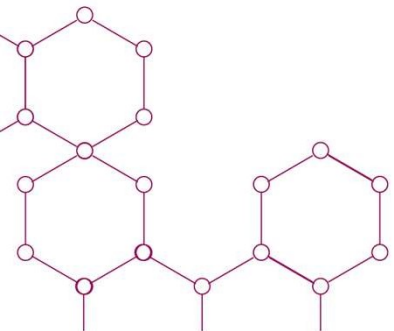
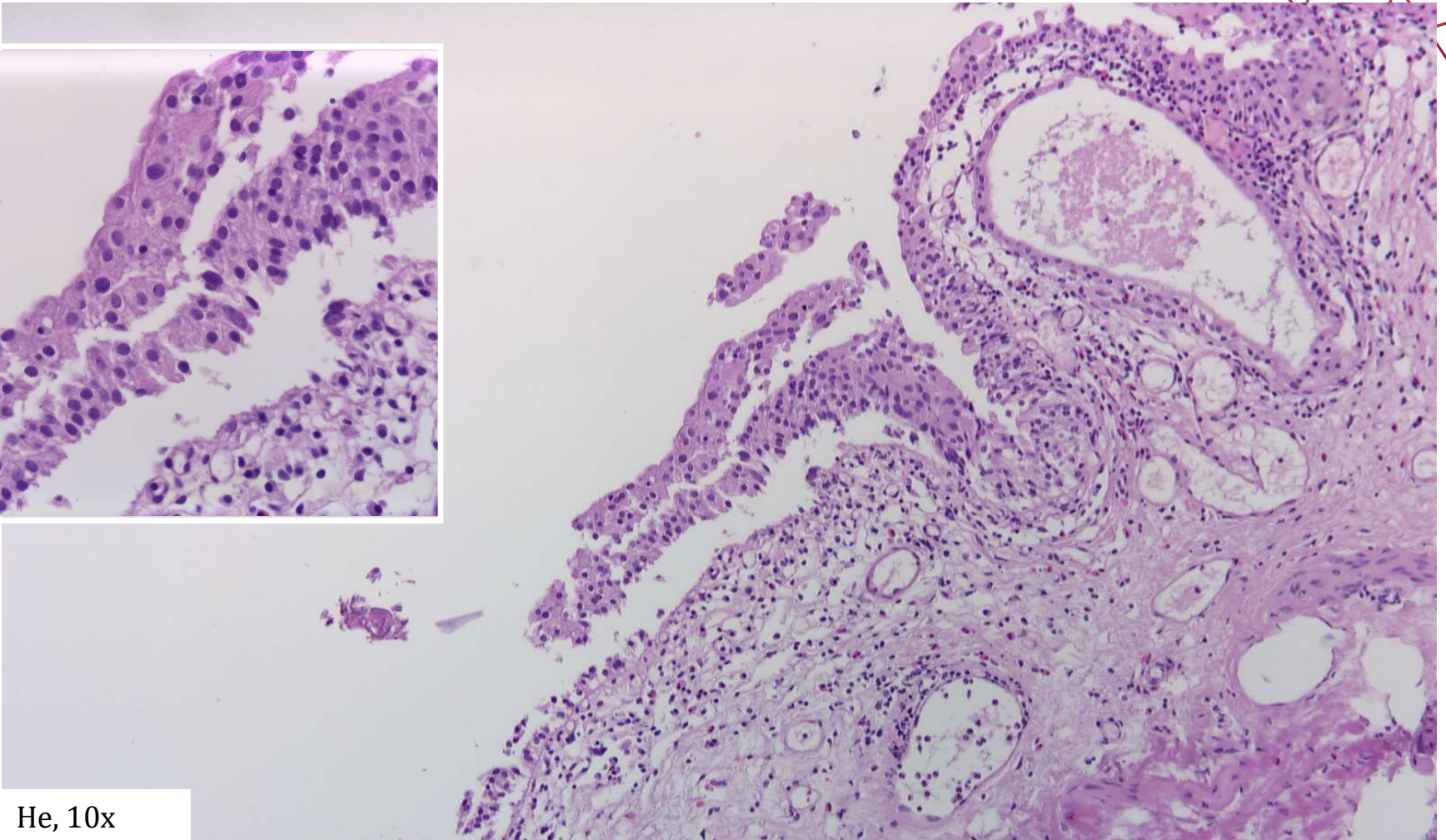
# Alltägliche Grenzfälle II – CIS? Dysplasie? Regeneratorisch?



He, 40x

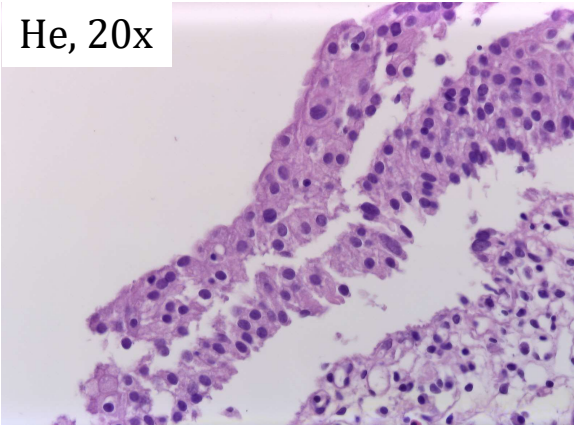


He, 10x

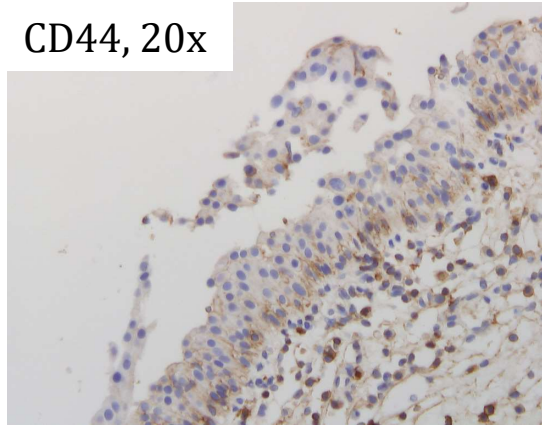


# Alltägliche Grenzfälle II – CIS? Dysplasie? Regeneratorisch?

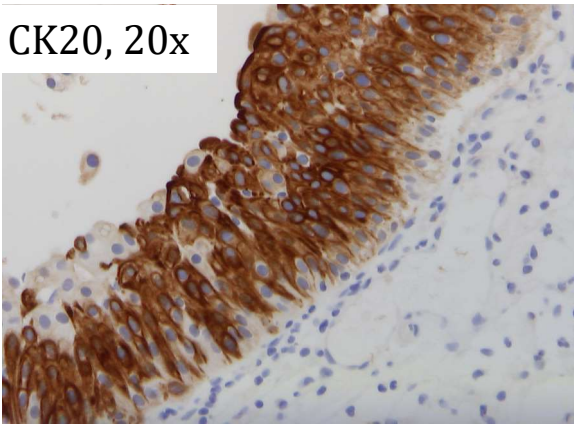
He, 20x



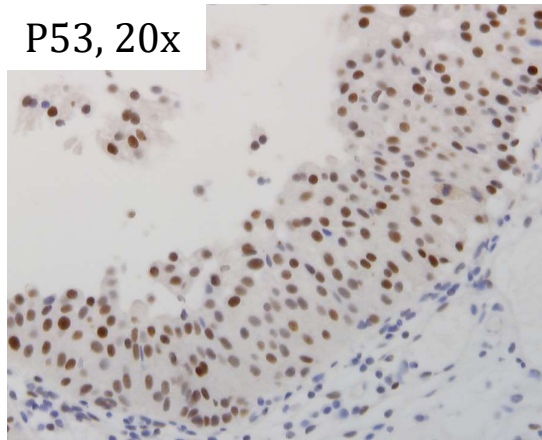
CD44, 20x



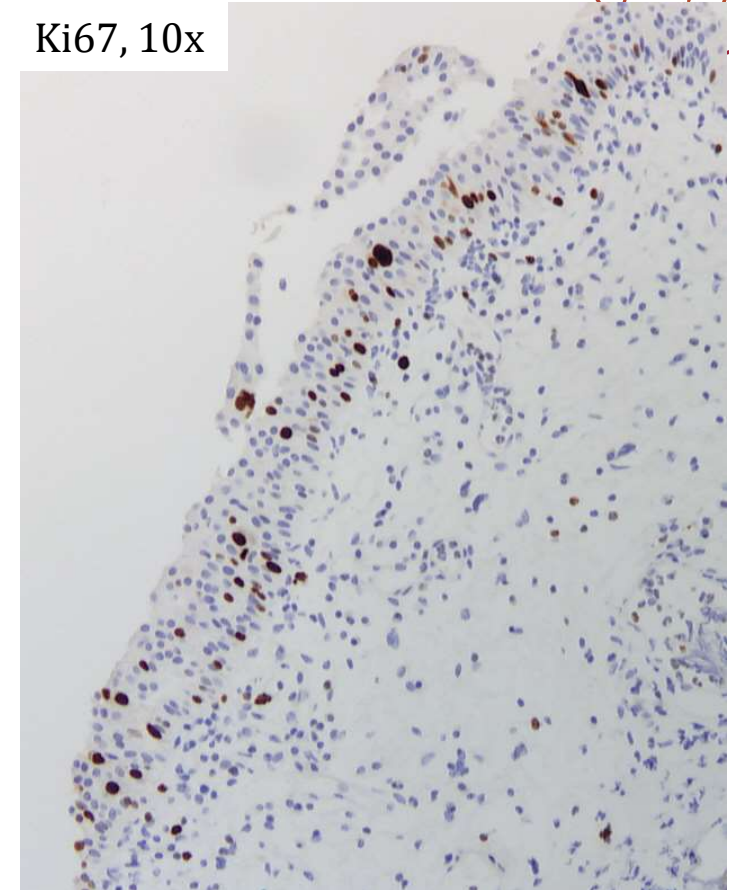
CK20, 20x



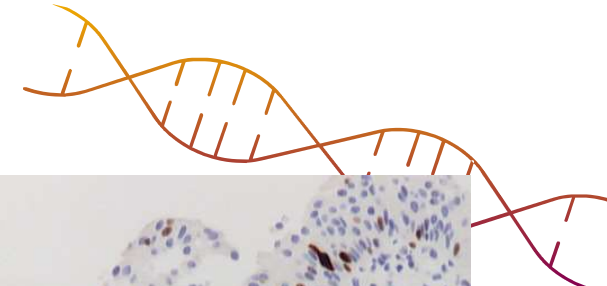
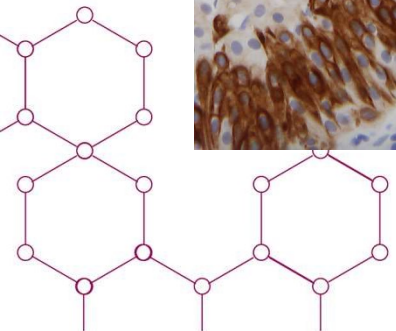
P53, 20x



Ki67, 10x



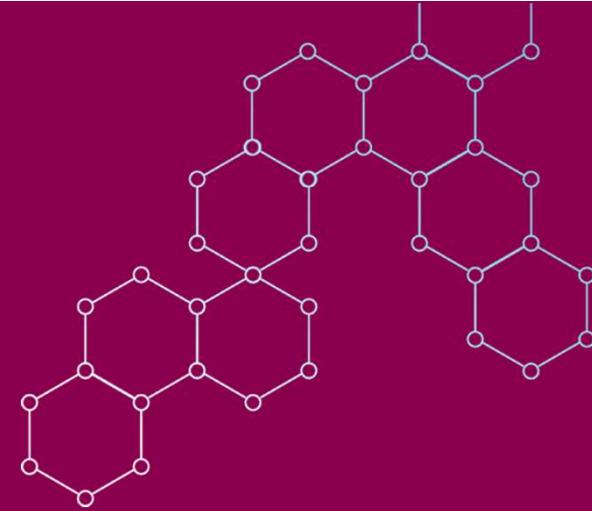
Durch  blick



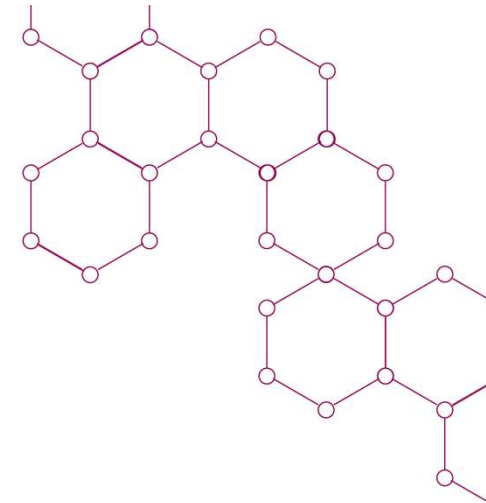


# Invasive urotheliale Neoplasien

Dr. med. Markus Eckstein



Durch  blick



## Urinary and Male Genital Tumours (WHO 5th ed., Vol. 8 2022)

### Invasives Urothelkarzinom

- Stromainvasives Urothelkarzinom (pT1)
- Muskel-invasives Urothelkarzinom (pT2+)

### Besonderheiten invasiver Urothelkarzinome

- Biologische Unterschiede (Abgrenzung zu nicht-invasiven Karzinomen)
- Was versteht man unter „divergenter Differenzierung“?
- Was versteht man unter “varianter Histologie/Subtypen-Histologie”?
- Diagnostische Pitfalls

# Invasives Urothelkarzinom- pT-Stadium ist essentiell!

Lokale Erkrankung

**Papilläre  
Karzinome  
(NMIBC): pT1 +/-  
CIS**



**Blasenerhaltende Therapie  
(TURB + Instillation BCG)**

*Oder*

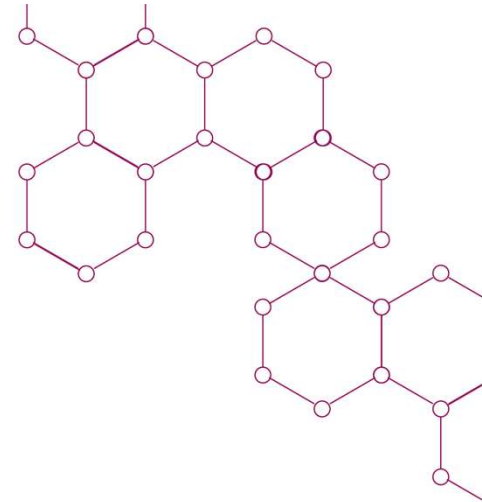
*Frühzystektomie (nur pT1!)*

Systemische Erkrankung

**Muskelinvasives  
Urothelkarzinom**



**NAC + Radikale Zystektomie  
+ Immuntherapie**



**Durch  blick**

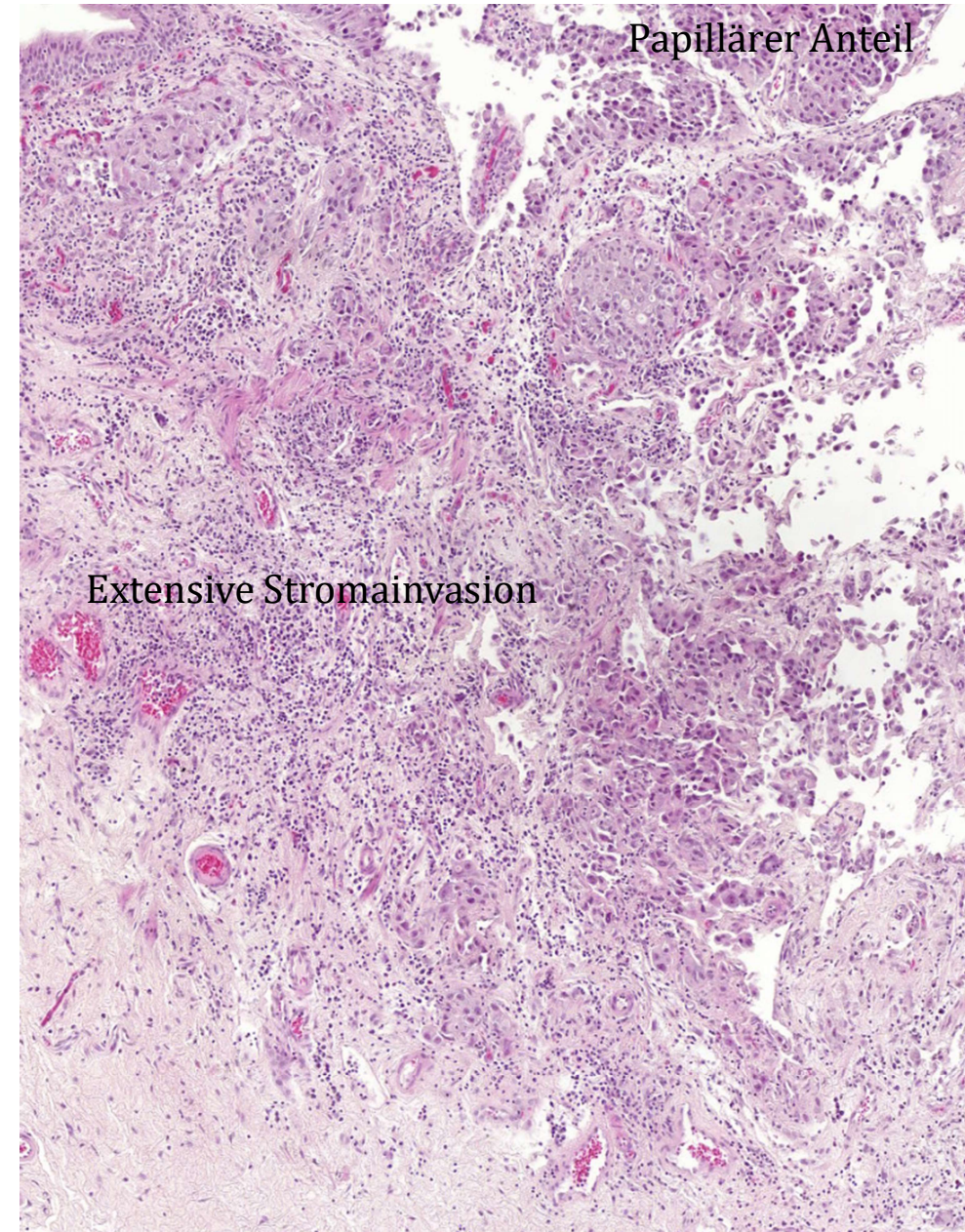


## Stromainvasives Urothelkarzinom: pT1

- **Diagnostisches Kriterium**

= Urothelkarzinom mit Invasion der Lamina propria +/- Muscularis mucosae, **jedoch ohne Infiltration der Detrusormuskulatur**

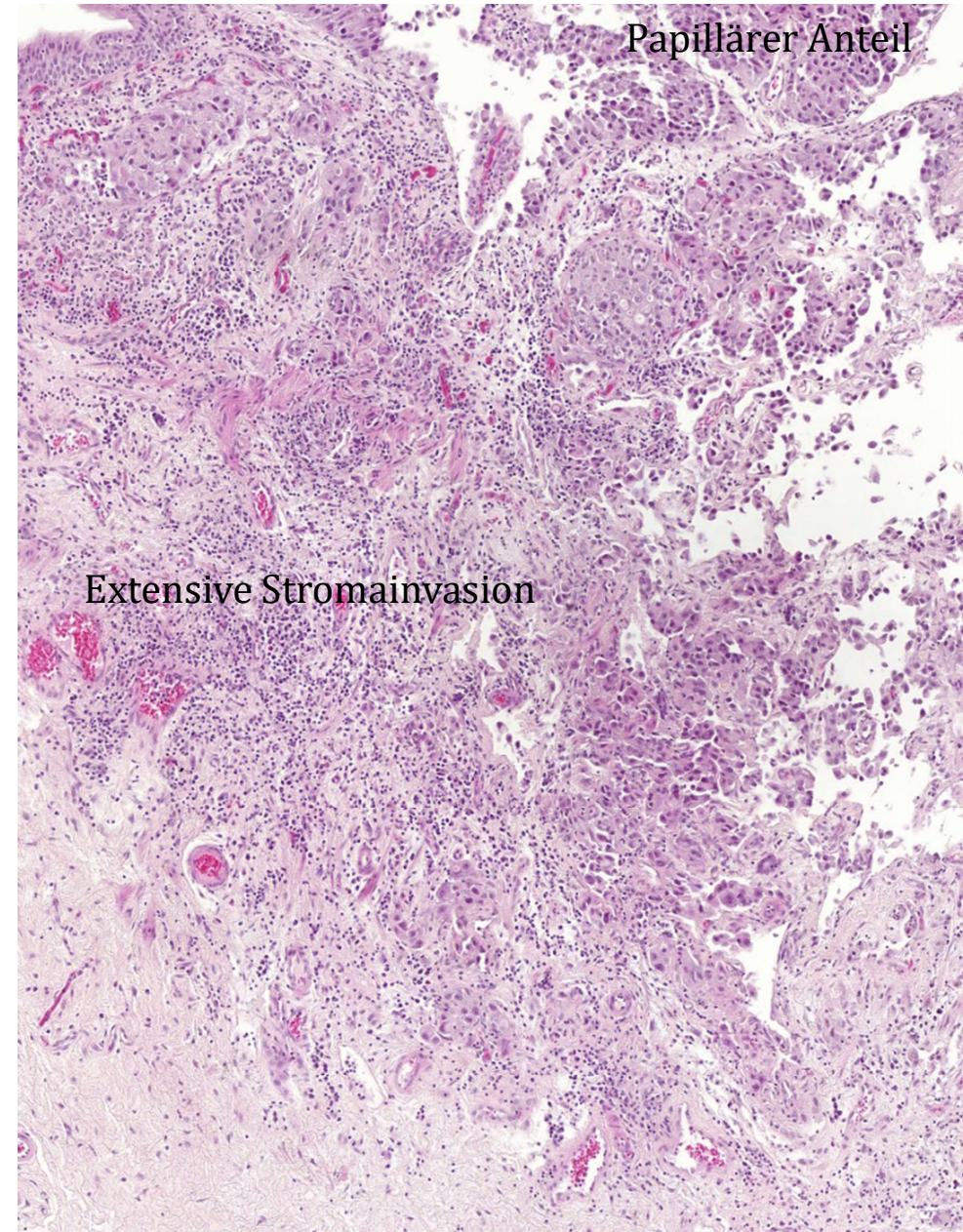
- pT1-Karzinome sind per definitionem high grade
- WHO 1973 Graduierung (G2 versus G3) bringt zusätzlichen Wert hinsichtlich Risikostratifizierung
- Variante/“Subtypen“-Histologie in Stadium pT1 sehr selten (dazu später mehr)





## Stromainvasives Urothelkarzinom: pT1

Live Mikroskopie – Stromainvasives  
Urothelkarzinom (konventionell, G3, high grade)



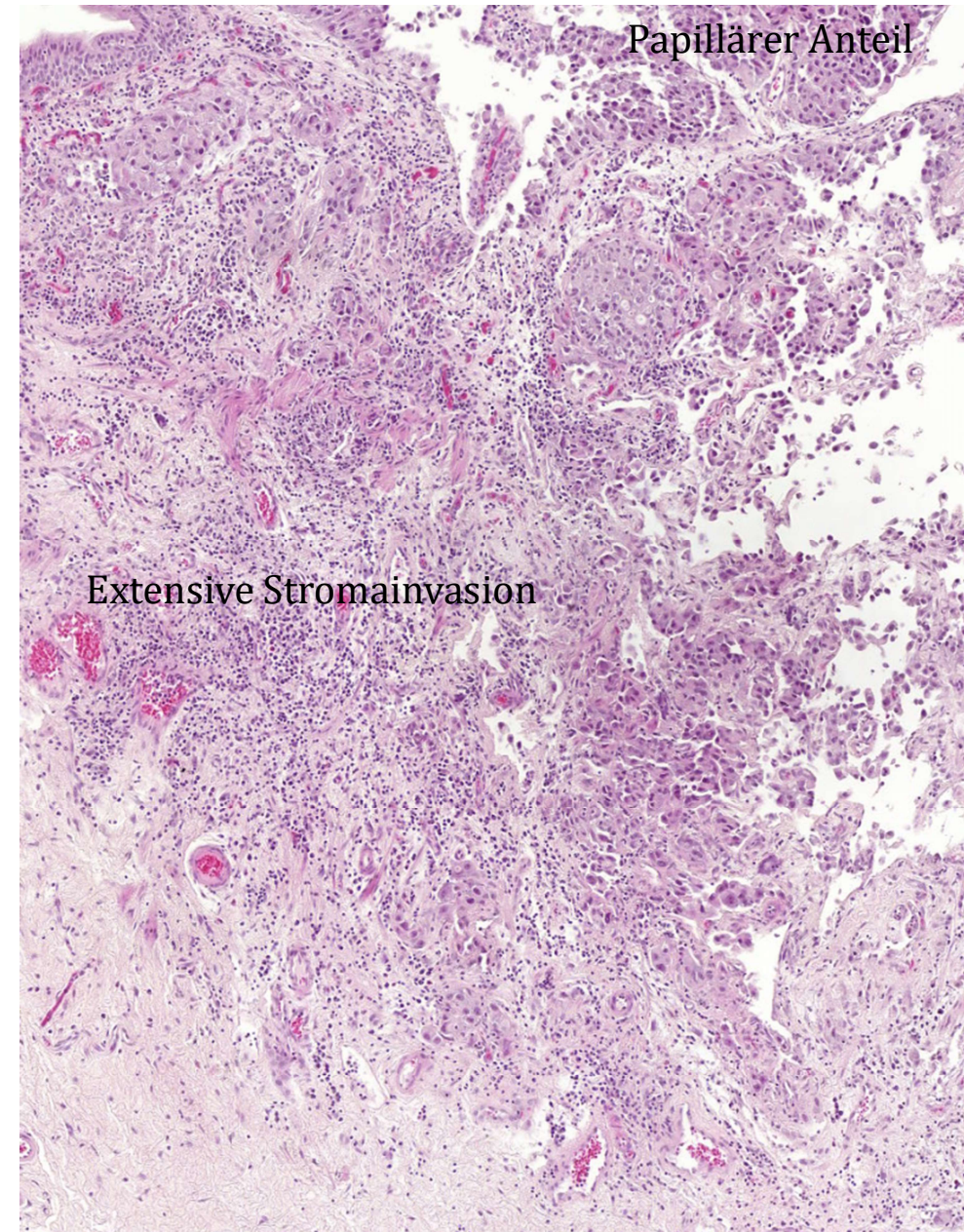


# Stromainvasives Urothelkarzinom: pT1

## Diagnostische Checkliste

- Stromainvasion ja oder nein?
- Graduierung (?): Nach EAU-Guideline WHO 1973 (G2 vs. G3) und 2004/2022-Graduierung (pD: high grade)
- Blut-, Lymphgefäßeinbrüche?
- Perineuralscheideninvasion?
- Carcinoma in situ?
- Muscularis propria (Detrusormuskulatur erfasst)?

→ Nachweis oder Abwesenheit Muscularis propria muss im Befund vermerkt werden (Qualitätskriterium für TURB)

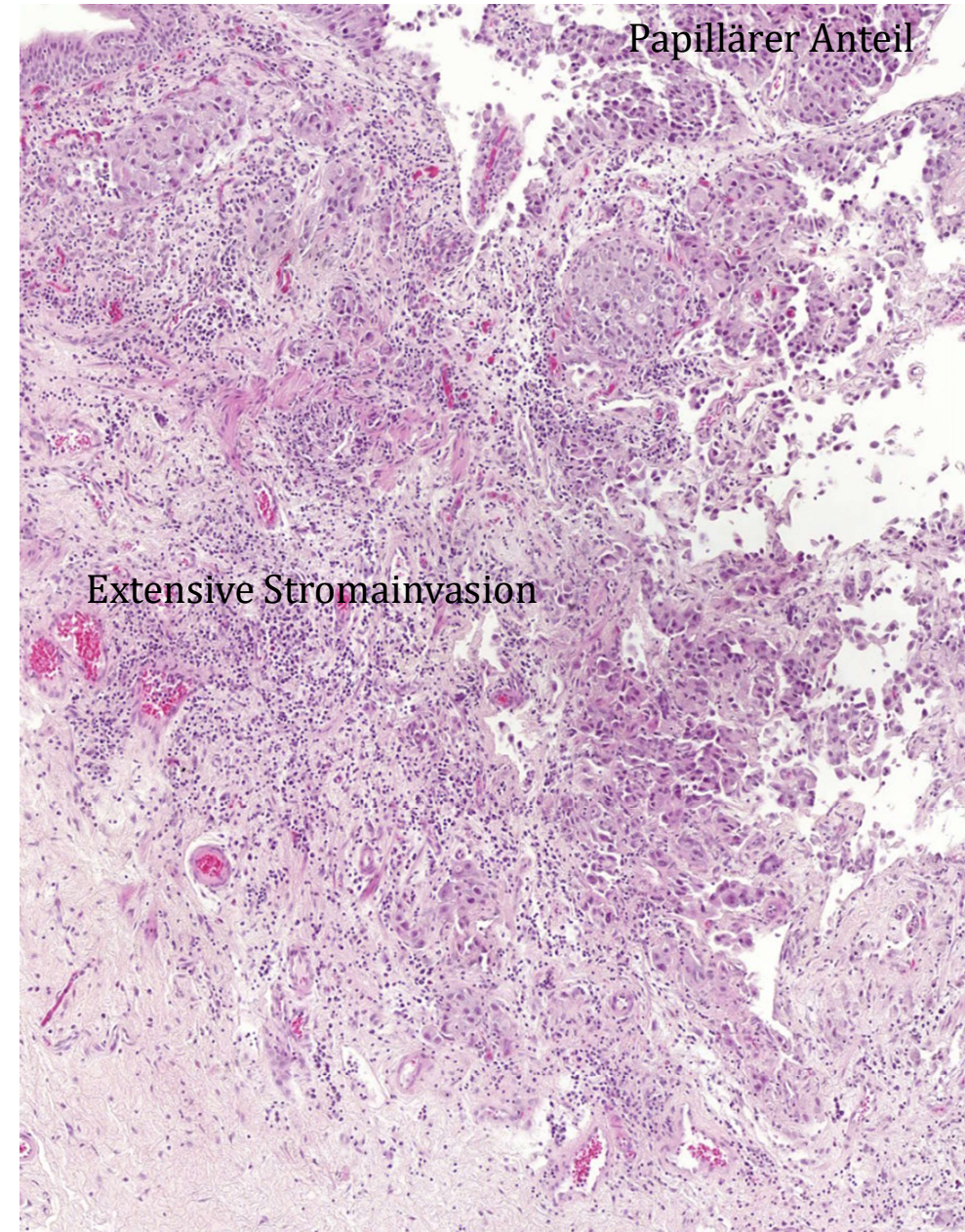




## Stromainvasives Urothelkarzinom: pT1

### Diagnostische Tipps

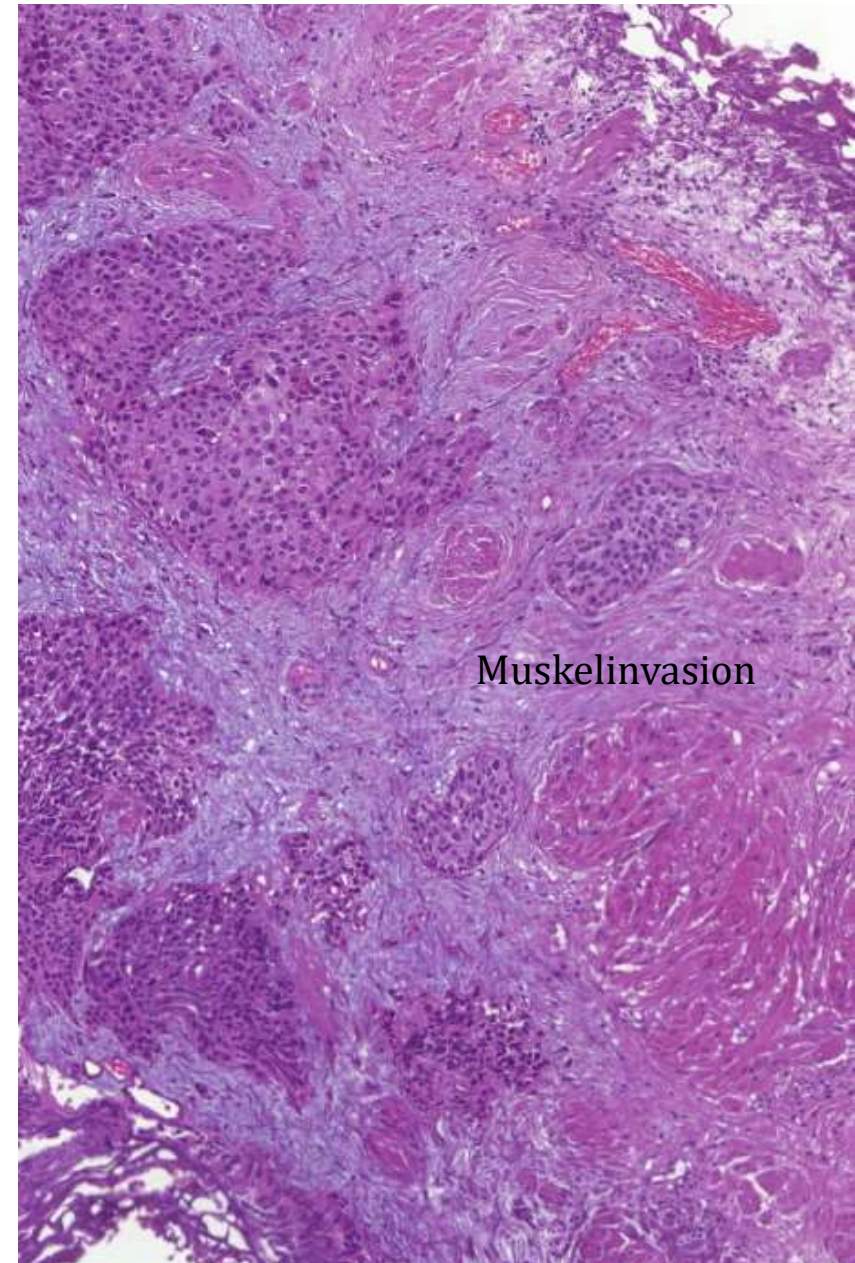
- Bei Verdacht auf Invasion: Stufen und Pan-CK!
  - Wenn keine Detrusormuskulatur erfasst ist, pT-Stadium als „mind. pT1 angeben“
- „Muskelinvasion“ kann dann nicht ausgeschlossen werden.





## Muskelinvasives Urothelkarzinom: pT2

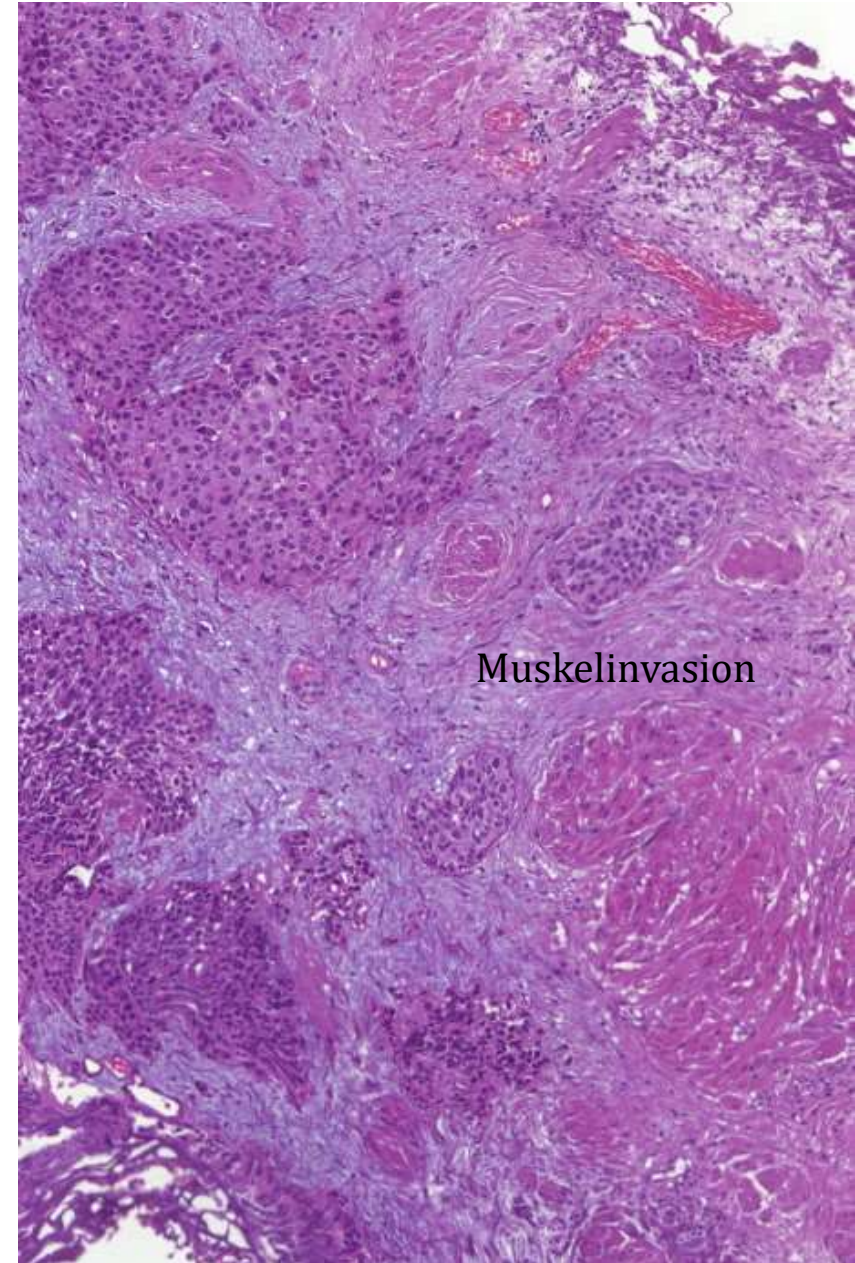
- **Diagnostisches Kriterium**  
= Urothelkarzinom mit Invasion **der Detrusormuskulatur**
- pT2-Karzinome sind per definitionem high grade
- WHO 1973 Graduierung (G2 versus G3) bringt **KEINEN Wert** hinsichtlich Risikostratifizierung
- Variante/“Subtypen“-Histologie im muskelinvasiven Stadium häufig





## Muskelinvasives Urothelkarzinom: pT2

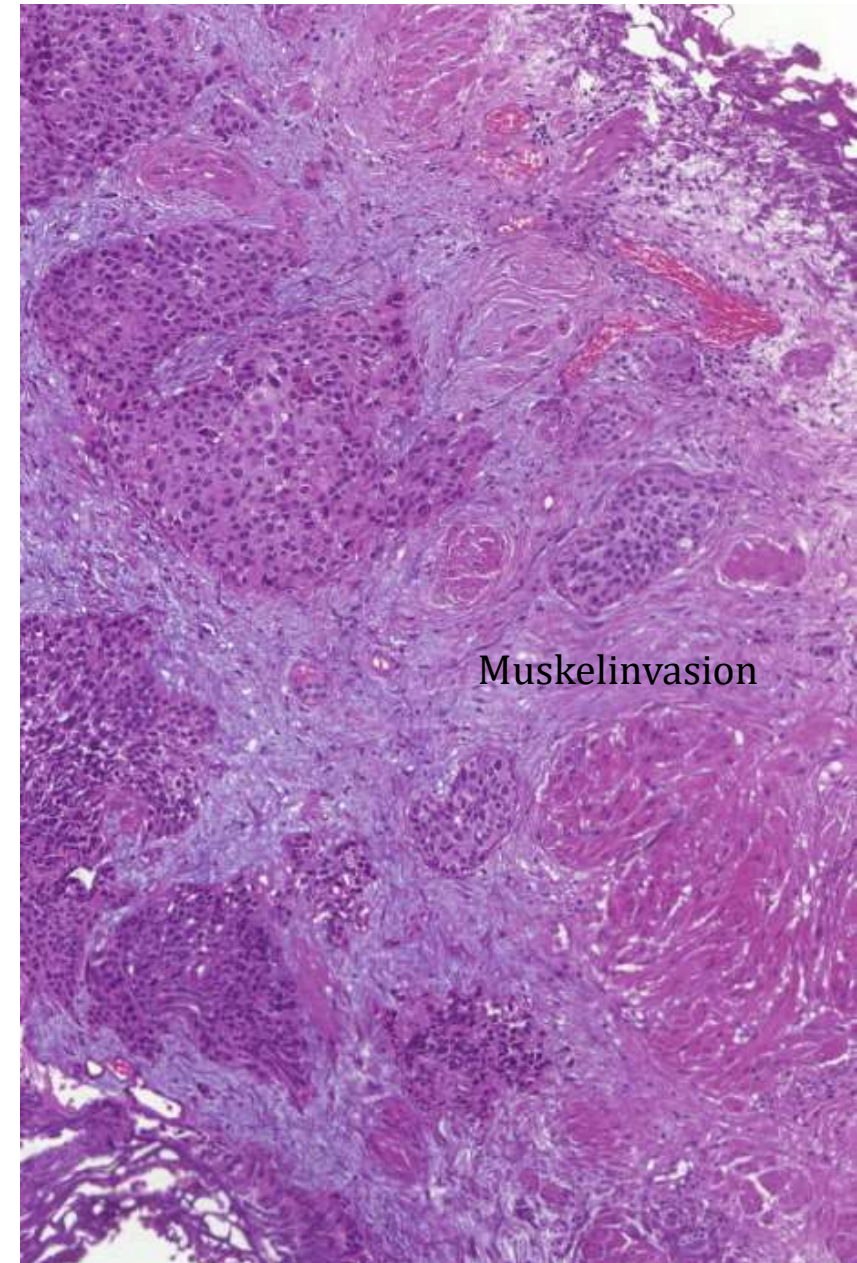
Live-Mikroskopie: Muskelinvasives  
Urothelkarzinom pT2



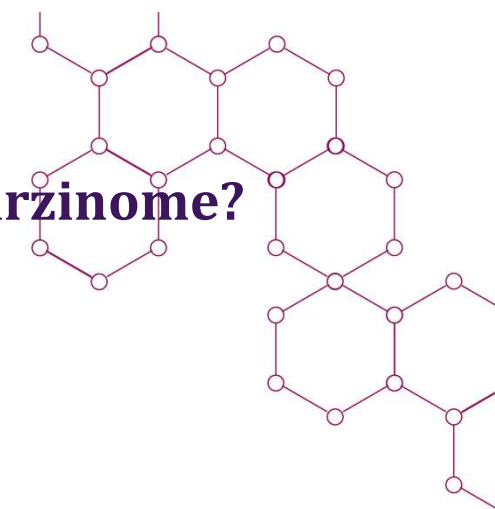
# Muskelinvasives Urothelkarzinom: pT2

## Diagnostische Checkliste

- Muskelinvasion ja oder nein?
  - Graduierung (?): Nach EAU-Guideline WHO 1973 (G2 vs. G3) und 2004/2022-Graduierung (pD: high grade)
  - Blut-, Lymphgefäßeinbrüche?
  - Perineuralscheideninvasion?
  - Carcinoma in situ?
  - Muscularis propria erfasst und infiltriert?
- Nachweis oder Abwesenheit Muscularis propria muss im Befund vermerkt werden (Qualitätskriterium für TURB)
- Falls Muscularis propria nicht erfasst, kann KEINE MUSKELINVASION DIAGNOSTIZIERT WEERDEN (mind. pT1!)

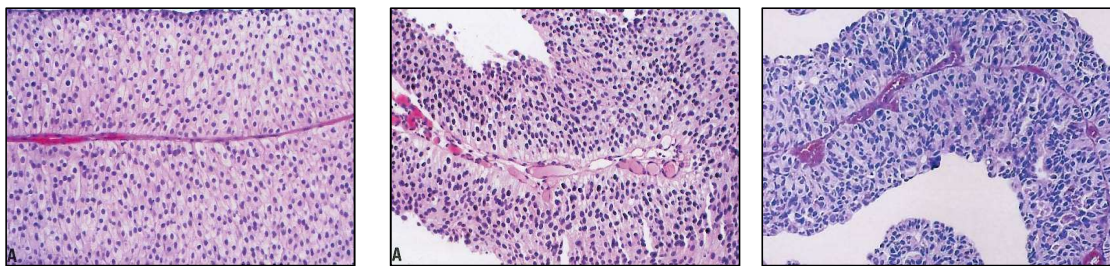






# Exkurse: Wie sinnvoll ist die Graduierung invasiver Urothelkarzinome?

## WHO Grading 2022/2004



### PNLMP

Sehr selten  
20-30% Rezidive  
Progression 4%  
*FGFR3*-Mut

### pTa low grade

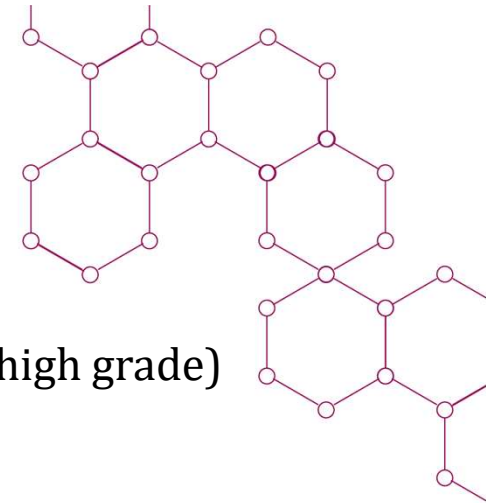
60-80% Rezidive  
Progression ca. 5%

### pTa high grade

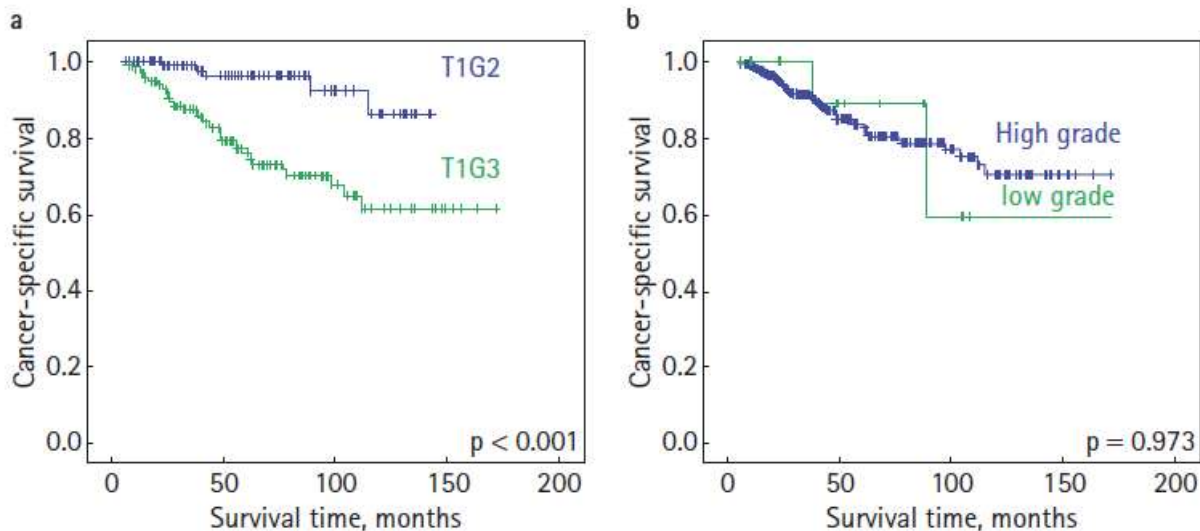
20-30% Progression  
Mortalität ca. 20%  
(vermutlich understaging!!)  
Hochgradige Atypien

G1	G2	G3
WHO Grading 1973		

## Exkurse: Wie sinnvoll ist die Graduierung invasiver Urothelkarzinome?



- Graduierung **sinnvoll** bei pTa-Karzinomen: **WHO1973 & WHO 2022**
- Graduierung bei pT1-Karzinomen: **WHO1973 sinnvoll** (nach WHO 2022 pD high grade)

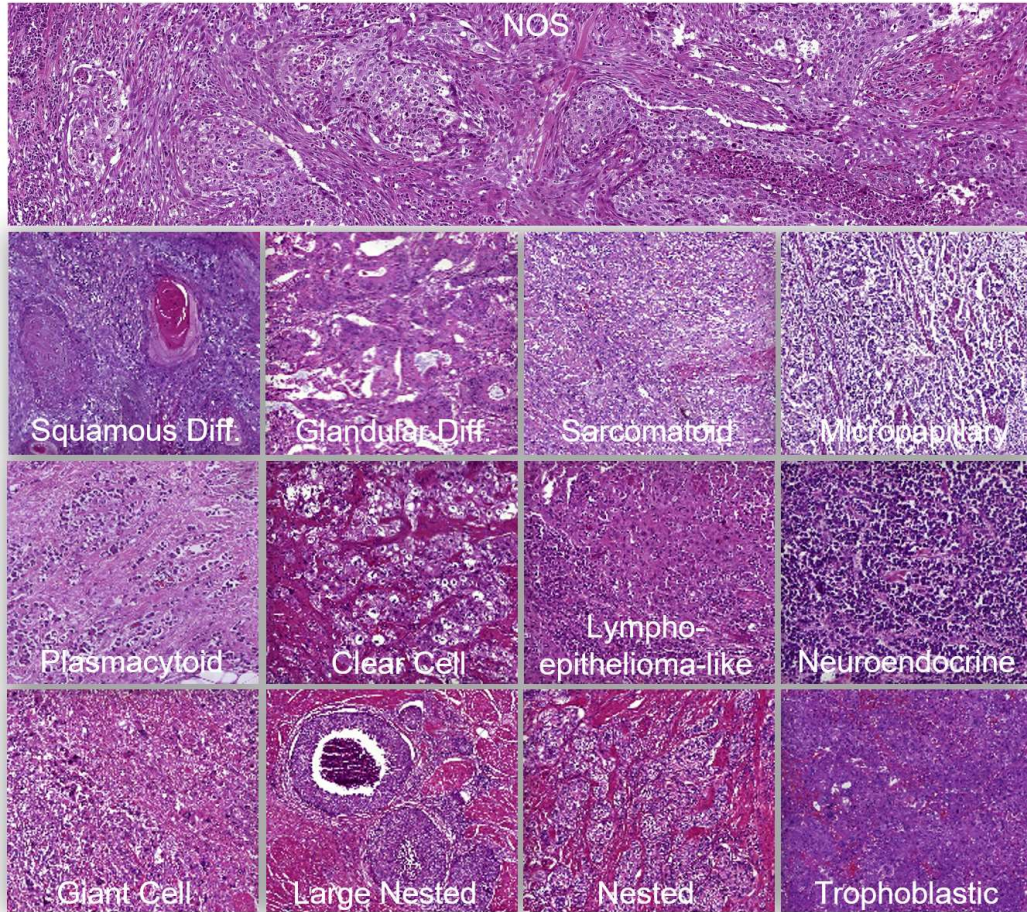


- Graduierung bei pT2+-Karzinomen: Weder 1973 noch 2022 sinnvoll → Neue Systeme nötig!

Durch  blick



# Divergente und Subtypen („variante“) Histologie

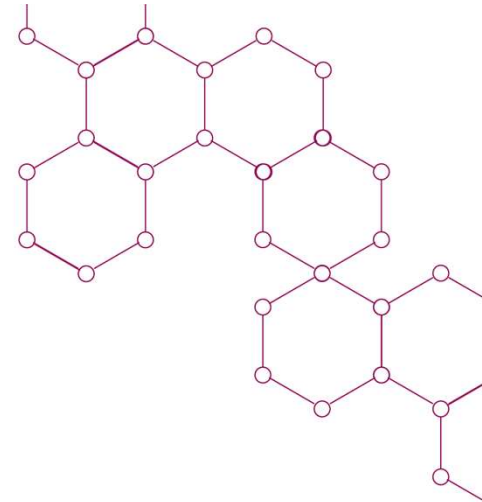


**Divergente Differenzierung:  
= Von Urothel „abweichende“ Diff.**

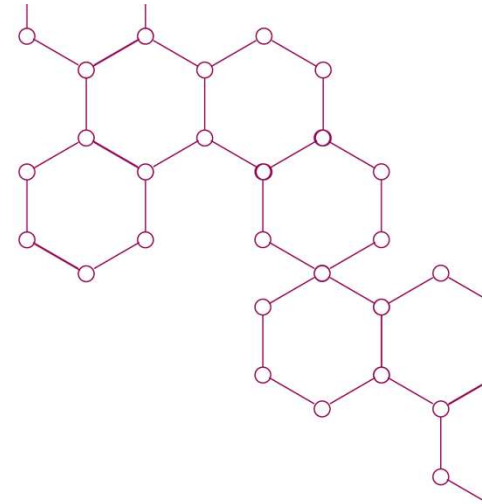
- Plattenepithelial/Squamös
- Glandulär
- Trophoblastär
- (Neuroendokrin)

**„Subtypen“-/„variante“ Histologie:  
= Urotheliale Differenzierung mit nicht  
konventioneller Morphologie**

- Mikropapillär
- Nested
- Large Nested
- Lymphoepitheliom-artig
- Plasmacytoid
- Sarkomatoid
- Glykogen-reich
- Mikrozytisch...



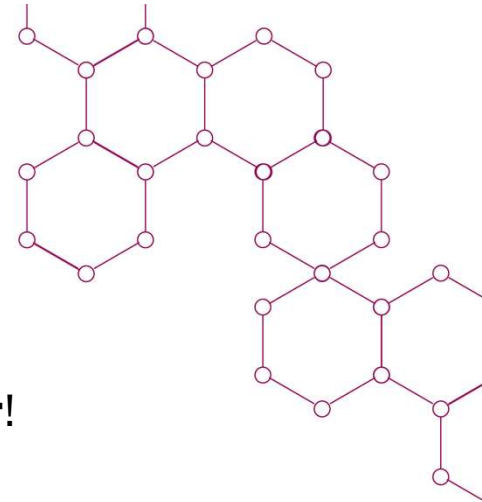
## Divergente und Subtypen („variante“) Histologie



Warum ist das wichtig?



## Divergente und Subtypen („variante“) Histologie

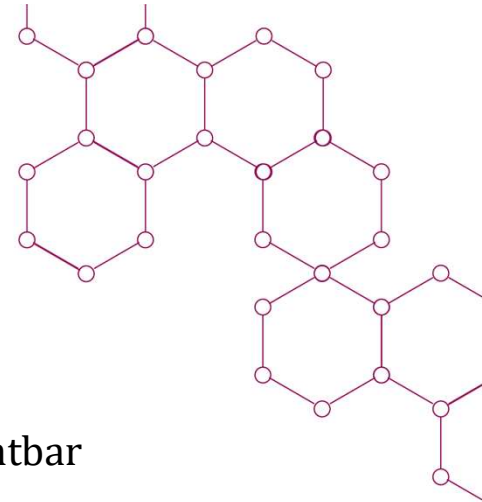


- Divergent und „variant“ differenzierte Karzinome gelten als **klinisch aggressiver!**
- Variante Histologien **können Pitfalls in der Diagnostik** darstellen!
- Variante Histologien korrelieren mit hoher Frequenz bestimmter **angreifbarer Alterationen:**
  - Mikropapillär: Her2neu-Amplifikationen
  - Large Nested: FGFR3-Mutationen
  - Lymphoepitheliom-artig: Hohe PD-L1 Expression

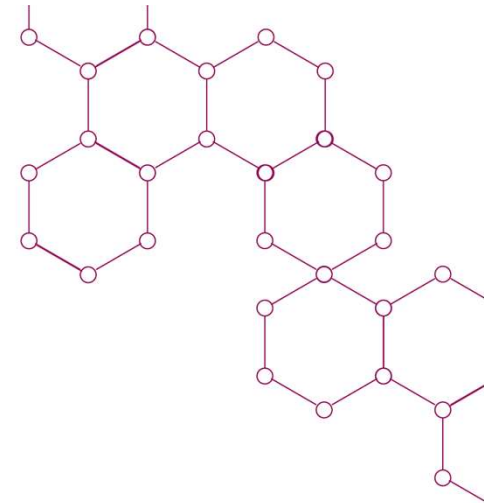


## Kasuistik: 65-jährige Patientin

- Erstvorstellung beim Hausarzt 03/2016: Brennen beim Wasserlassen, leicht blutiger Urin
- Behandlung auf HWI → Rezidivierende Beschwerden 05/2016
- Überweisung zum niedergelassenen Urologen: Mikrohämaturie
- 05/2016: Zystoskopie → massive Schwellung der Harnblasenschleimhaut, kein Tumor sichtbar
- Überweisung zur starren Zystoskopie und Probenentnahme bei Verdacht auf interstitielle Zystitis
- Diagnose 06/2016 – TURB: Schwere chronisch-lymphoplasmazelluläre Urozystitis vereinbar mit interstitieller Zystitis
- Keine Beschwerdeverbesserung über Monate
- 09/2016 – Notfallmäßige Aufnahme in urologischer Universitätsklinik mit Makrohämaturie und starken Bauchschmerzen, V.a. exazerbierte interstitielle Zystitis
- RE-Zystoskopie mit Probenentnahme, zwei Wochen später Zystektomie bei bestehenden Beschwerden und schwerer Blutung aus der Harnblase







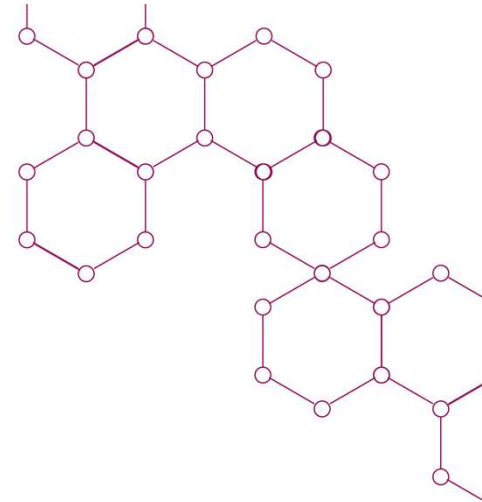
## **Live-Mikroskopie: Patientin mit interstitieller Urozystitis und unberrschbarer Schleimhautblutung**



Durch  blick

## Kasuistik: 65-jährige Patientin – Plasmazytoides Urothelkarzinom

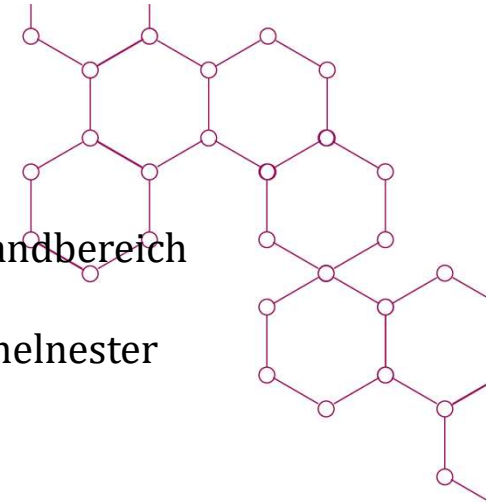
- Seltene urotheliale Subtyphenhistologie mit **plasmazytoider Differenzierung und diskohäsivem Wuchsmuster** → E-Cadherin-Mutation (analog zum ILC)
- **Tumor wächst “leise weinend”:**
  - Oft kaum bis keine Stromadesmoplasie
  - Oft prominente lymphofollikuläre Begleitreaktion
- **Immunhistochemie-Pitfall: Koexpression von CD38, CD138 und VS38c** (Plasmazellmarkern) ist regelhaft
- **Differentialdiagnosen:**
  - 1) Chronische Entzündungen! → Tumorzellen exprimieren kräftig Pan-CK
  - 2) Invasiv-lobuläres Mammakarzinom/siegelringzelliges Magenkarzinom

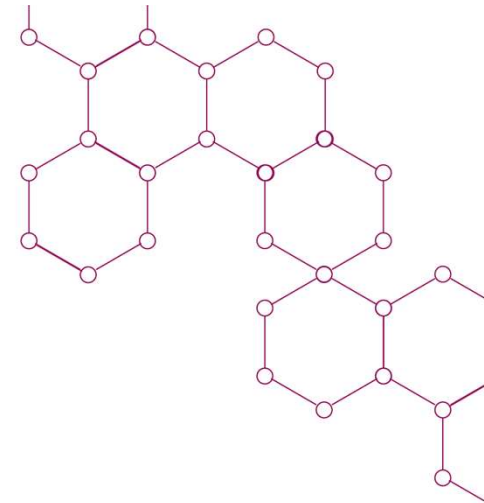


## Kasuistik: 68-jähriger Patient

- Erstvorstellung beim Hausarzt 05/2019: Blut im Urin bemerkt
- 06/2019: Zystoskopie mit unregelmäßiger Harnblasenschleimhautoberfläche im Hinterwandbereich
- Diagnose in TURB-Blase: Ausgeprägte Entzündung und Hyperplasie von Brunn'scher Urothelnester
- 11/2019: Erneute Vorstellung mit massiver Makrohämaturie
- 11/2019: RE-TURB und im Verlauf radikale Zystektomie

?





## Live-Mikroskopie: Patient mit Urothelkarzinom vom „Nested“-Subtyp

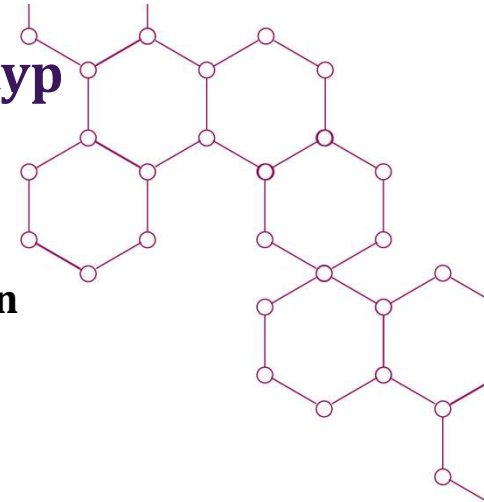




## Kasuistik: 68-jähriger Patient – Urothelkarzinom vom Nested-Subtyp

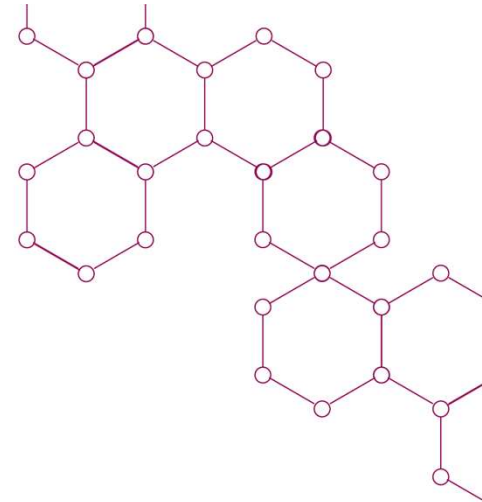
- Seltene urotheliale Subtypenhistologie mit **nestartigem Wachstum**
- **Zytologisch i.d.R. hoch differenziert: Blande Kerne, keine Pleomorphie, keine Atypien**
- **Nestartiges Wachstum ahmt Hyperplasie von Brunn'scher Zellnester nach**
- **Tumor wächst "leise weinend":**
  - Oft kaum bis keine Stromadesmoplasie
  - Oft keine Begleitentzündung
- **Differentialdiagnose: Hyperplasie der von Brunn'schen Nester**

**Merke: Verwechslungsgefahr besteht vorallem bei qualitative minderwertigen TURBs!!**



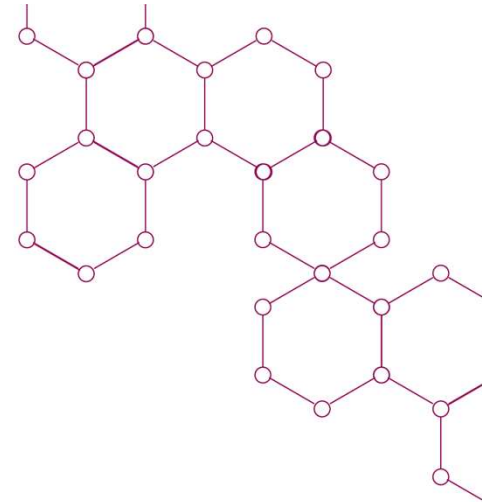
# Molekularpathologie beim Urothelkarzinom

- **TERT-Promotermutationen:** Urothelkarzinome weisen hohe Raten an TERT-Promotermutationen auf (>85%)
  - Benigne Läsionen i.d.R. WT
  - Oft nützlich in der Differentialdiagnose reaktiver versus neoplastischer Läsionen
  - Sehr einfach per SnapShot-PCR nachweisbar
- **FGFR3-Mutationen/Fusionen:** pTa (80%) > pT1 (40-50%) > MIBC/mUC (10%)
  - FGFR3-mutatierte oder fusionierte Tumore können im metastasierten Stadium mit Anti-FGFR(3)-Kinaseinhibitoren behandelt werden
- **PD-L1:** PD-L1 Testung nur bei metastasiertem Urothelkarzinom nötig
  - CPS10
  - IC5%

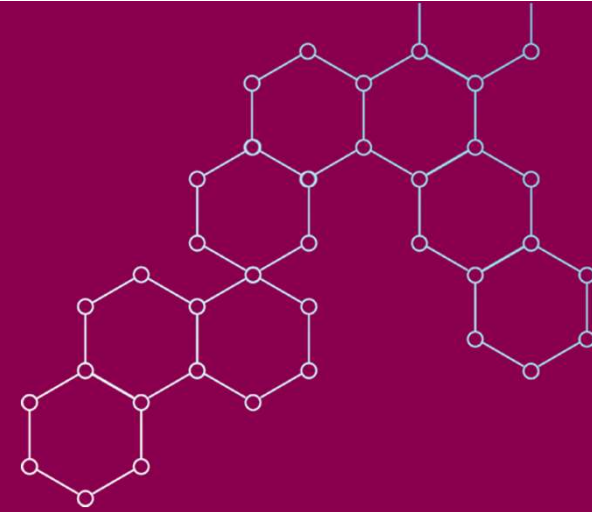


## Diagnostische Immunhistochemie beim Urothelkarzinom

- **Aberrante Expression von CK20, CD44 und p53 hilfreich für DD reaktive Urothel-Läsion versus Carcinoma in situ**
- **Urothel = Übergangsepithel mit plattenepithelialen und drüsigen Eigenschaften**
  - Urothelkarzinome sind p63 und p40 positiv
  - Urothelkarzinome sind mehrheitlich CK5 und CK7 positiv (Koexpression!)
- **GATA3 = Transkriptionsfaktor des Östrogenrezeptorstoffwechsels**
  - Positiv in Mammakarzinomen
  - Positiv in luminalen Urothelkarzinomen
  - Positiv in Paragangliomen/Phäochromozytomen
  - **Zur DD Mammakarzinom p63/p40 ergänzen! (in den meisten Mammakarzinomen negativ!)**



# Zusammenfassung

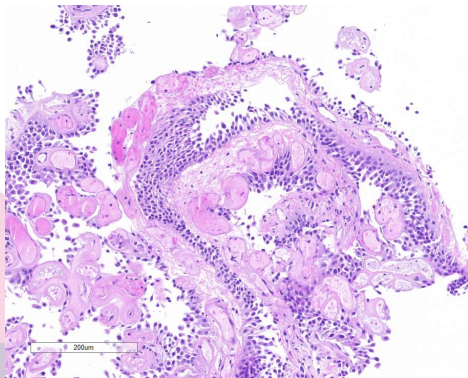




# Zusammenfassung papillärer urothelialer Neoplasien

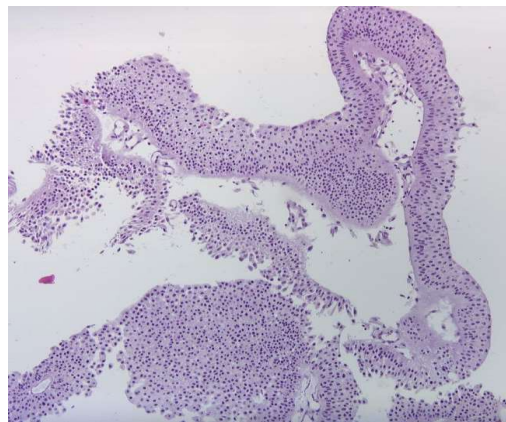
## • Papillom

- Die komplette Läsion untersuchen
- Solitäre exophytische papilläre Neoplasie
- Zartes fibrovaskuläre Papillenstroma
- Normale Urotheldicke ohne Atypie ohne Architekturstörung



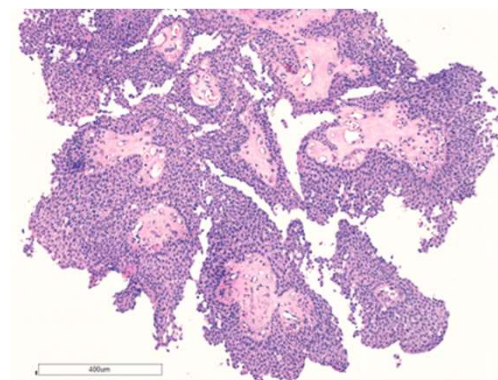
## • PUNLUMP

- Keine Vorgeschichte eines Urothelkarzinoms
- Überkleidendes Urothel mit vermehrten Zellschichten (>7) und/oder erhöhter Zellulardichte
- Keine auffällige zytologische Atypie
- Wünschenswert: eine kleine, singuläre Läsion



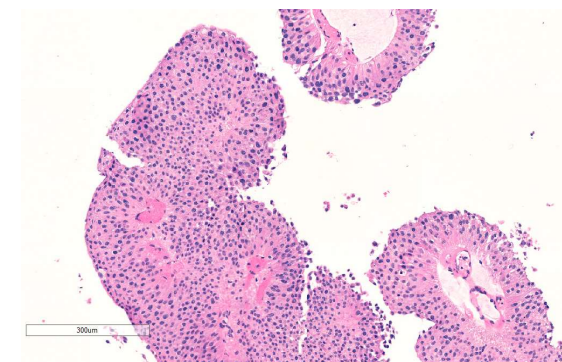
## • pTa low grade (G1/G2)

- Expansion der papillären Fibrovaskulären Stromakerne Geringe zytologische Atypie und architektonische Störung
- Keine erheblichen Kerngrößenschwankungen
- Keine ausgeprägte Kernhyperchromasie
- Keine Invasion der Lamina Propria

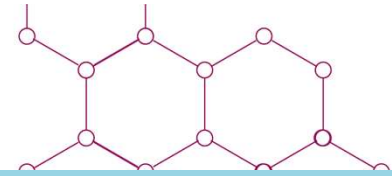


## • pTa high grade (G2/G3)

- Papilläre Strukturen oder z.T. flächiges Urothelwachstum
- Deutliche zyto-architektonische Störung
- Gleichmäßiges Stroma-Epithel-Interface ohne angrenzende Stromadesmoplasie
- Diagnosestellung anhand der höchstgradigen Komponente ( $\geq 5\%$ )



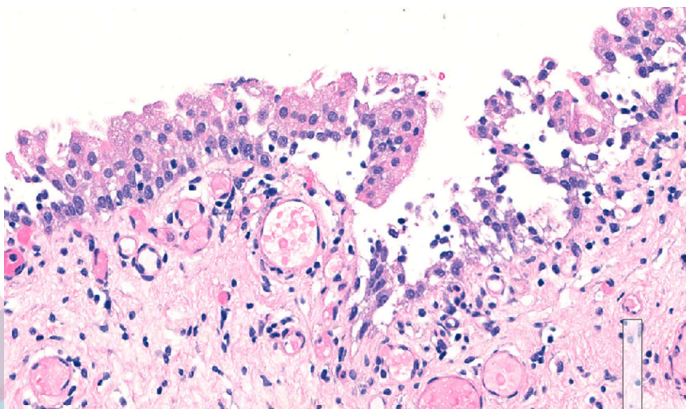
# Zusammenfassung flacher urotheliale Läsionen



- Regeneratorische Urothelveränderungen

- Begleitendes entzündliches Infiltrat
- normale Kernformen mit glatten Konturen, aktivierte kleinere Nukleolen kommen oft vor, zumeist erhaltene Polarität
- Anamnese wegweisend (BCG-Therapie, etc...)

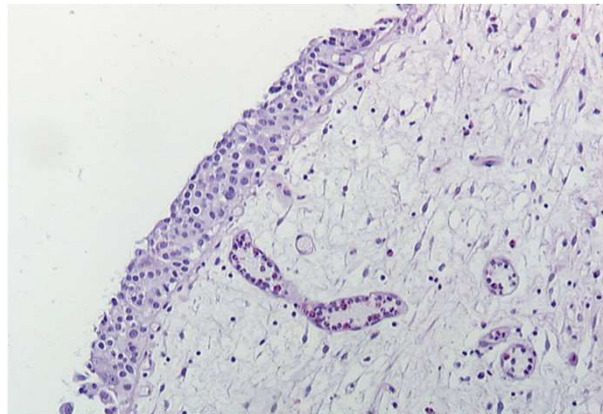
- CD 44 +, CK 20 -, P53 WT, Ki67 ggf. leicht (v.a. basal) erhöht sein



- Dysplasie

- Zytologische Atypie, die als neoplastisch einzuordnen ist aber nicht für die Diagnose eines CIS ausreicht
- Die Diagnose Dysplasie sollte nur selten und sehr kritisch vergeben werden

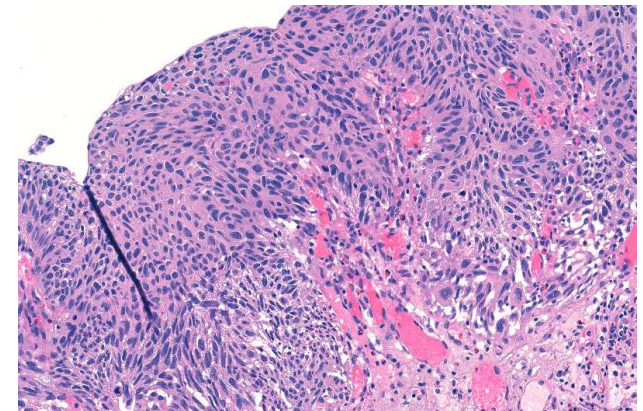
- CD 44 +/-, CK 20 +/-, P53 WT, Ki67 leicht bis mäßig erhöht



- CIS – Carcinoma in situ

- Hochgradig maligne Urothelzellen mit erheblicher Atypie, die in schwacher bis mittlerer Vergrößerung bereits ersichtlich ist
- Keine papilläre Formation

- CD 44 -, CK 20+, P53 oft Mutationsprofil, Ki67 erhöht



# Invasives Urothelcarcinom

## pT1

- Urothelkarzinom mit Invasion der Lamina propria +/- Muscularis mucosae, jedoch **ohne Infiltration der Detrusormuskulatur**
- pT1-Karzinome sind per definitionem high grade
- Nachweis von Detrusormuskulatur im Befund benennen, falls nicht vorhanden als „mindestens pT1“ klassifizieren

## pT2+

- Urothelkarzinom **mit Invasion der Detrusormuskulatur**
- pT2-Karzinome sind per definitionem high grade
- Variante/“Subtypen“-Histologie beachten

## Grading-Problem!

- pT1 / (pTa)  
Graduierung (G2 versus G3) bringt **zusätzlichen Wert** hinsichtlich Risikostratifizierung
- pT2  
Graduierung (G2 versus G3) bringt **KEINEN Wert** hinsichtlich Risikostratifizierung



# Divergente und variante Histologie

## Divergente Differenzierung:

- Plattenepithelial/Squamös
- Glandulär
- Trophoblastär
- (Neuroendokrin)

## „Subtypen“-/„variante“ Histologie:

- Mikropapillär
- Nested
- Large Nested
- Lymphoepitheliom-artig
- Plasmacytoid
- Sarkomatoid
- Glykogen-reich
- Mikrozytisch...

- Divergent und „variant“ differenzierte Karzinome gelten als **klinisch aggressiver!**

- Variante Histologien **können Pitfalls in der Diagnostik** darstellen!

- Variante Histologien korrelieren mit hoher Frequenz bestimmter **angreifbarer Alterationen:**

→ Mikropapillär: Her2neu-Amplifikationen

→ Large Nested: FGFR3-Mutationen

→ Lymphoepitheliom-artig: Hohe PD-L1 Expression



# Mol-Patho invasives UC: Diagnostik und Prädiktion

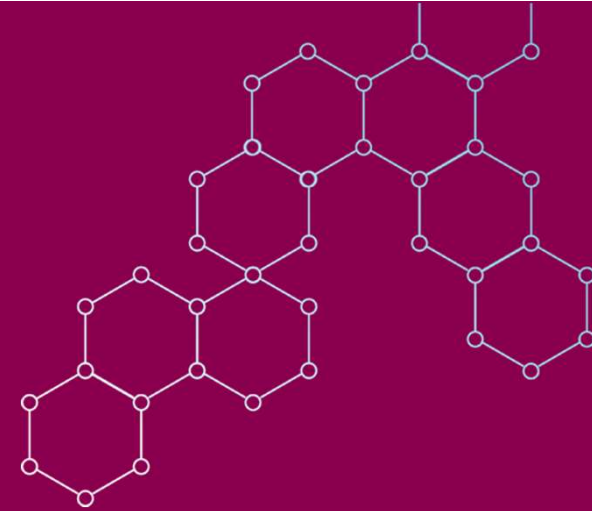
**PD-L1:** PD-L1 Testung nur bei metastasiertem Urothelkarzinom nötig  
→ **CPS 10**  
→ **IC 5 %**

**FGFR3-Mutationen/Fusionen:** pTa (80%) > pT1 (40-50%) > MIBC/mUC (10%)  
→ FGFR3-mutierte oder fusionierte Tumore können im metastasierten Stadium mit Anti-FGFR(3)-Kinaseinhibitoren behandelt werden

**TERT-Promotermutationen:** Urothelkarzinome weisen hohe Raten an TERT-Promotermutationen auf (>85%)  
→ Benigne Läsionen i.d.R. WT  
→ Oft nützlich in der Differentialdiagnose reaktiver versus neoplastischer Läsionen  
→ Sehr einfach per SnapShot-PCR nachweisbar

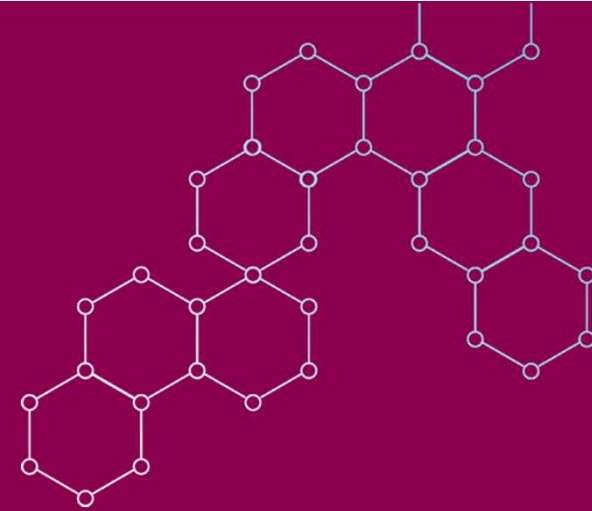
# Quellenverzeichnis

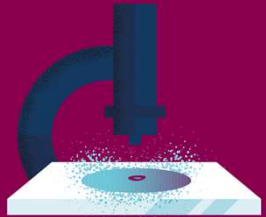
- **Urinary and Male Genital Tumours (WHO 5th ed., Vol. 8, 2022)**
- **S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms (Version 2.0)**
- **European Association of Urology Guidelines on Bladder Cancer 03/2022**
- **<https://www.pathologyoutlines.com>**



# Danksagung

PD Dr. med. Yuri Tolkach  
Prof. Dr. Reinhard Büttner



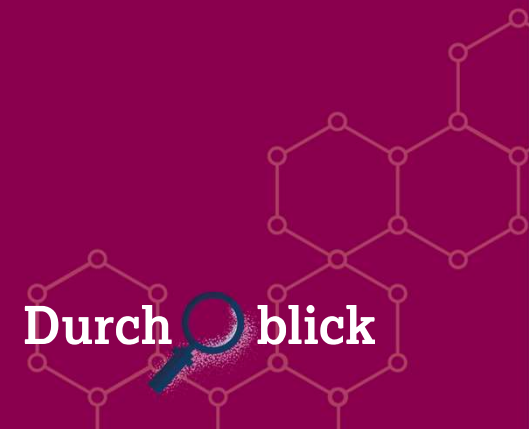


**Noch mehr Durchblick  
gewünscht?**

# Nächste Veranstaltung:

Mammakarzinom

27.03. 2023 um 18.00 Uhr



Durch**Q**blick



**Workshops für junge  
Pathologinnen und Pathologen**

# Vielen Dank!

Durch**🔍**blick

AstraZeneca 