

Association Algérienne d'Urologie

*Forum des cancers urologiques
09 &10 Juin 2022. Hôtel Mercure*

Recommandations anatomopathologiques en Onco-urologie. Quoi de neuf en 2022?

K. Mokeddem

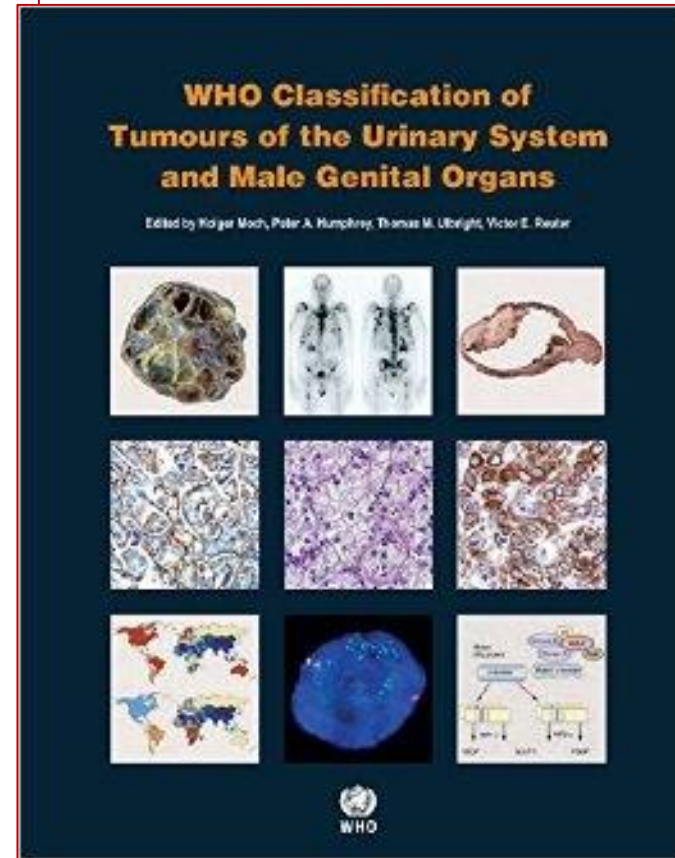
Service d'Anatomie Pathologique. CHU Mustapha. Alger

GUPS International Outreach Committee (Africa /Maghreb)

www.gupathsociety.org

Cancers urologiques

- Rôle du pathologiste ++++
- Compte rendu anatomopathologique critique:
 - ✓ pour le traitement approprié des patients
 - ✓ l'évaluation du pronostic et conseil familial
- **OMS: 2016/2022**
- ✓ Types et s/types histologiques
- ✓ Facteurs histo pronostiques dont
pTNM/AJCC 2017....



OMS 2022 –Tumeurs rénales

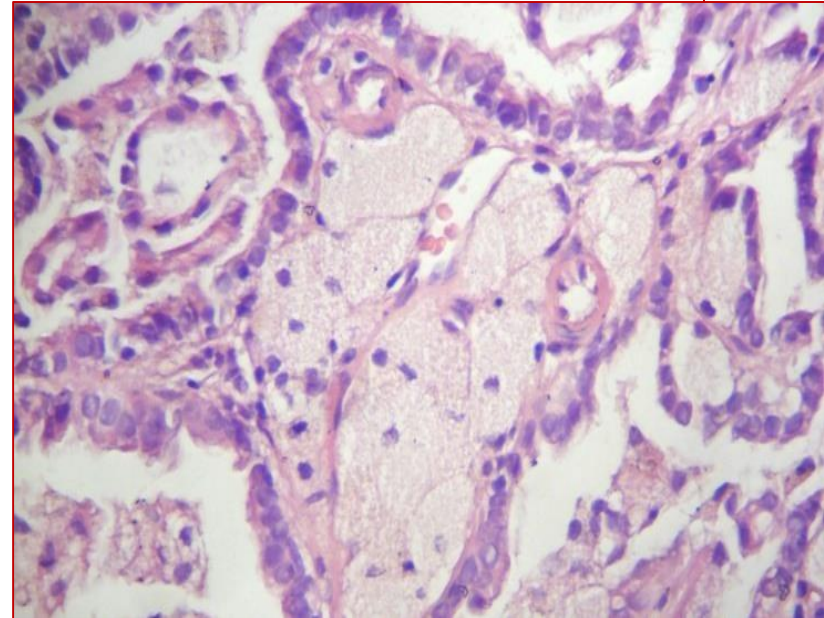
- CCCR
- Néoplasie multiloculaire kystique de faible potentiel de malignité
- Adénome papillaire du rein
- CCR papillaire
- Oncocytome renal
- CCR chromphobe
- Autres tumeurs oncocytiques
- CDC
- Tumeur papillaire rénale à cellules claires
- Carcinome tubulo-mucineux et à cellules fusiformes
- Carcinome solido-kystique à cellules éosinophiles ESC
- CCR NOS
- CCR avec réarrangement TFE3
- CCR avec réarrangement TFEB
- CCR avec mutation ELOC
- CCR avec déficit en FH
- CCR avec déficit en SDH
- CCR avec réarrangement ALK
- CCR médullaire avec déficit en SMARCB1

- Caractéristiques moléculaires
- Morphologie et IHC

CCR papillaire

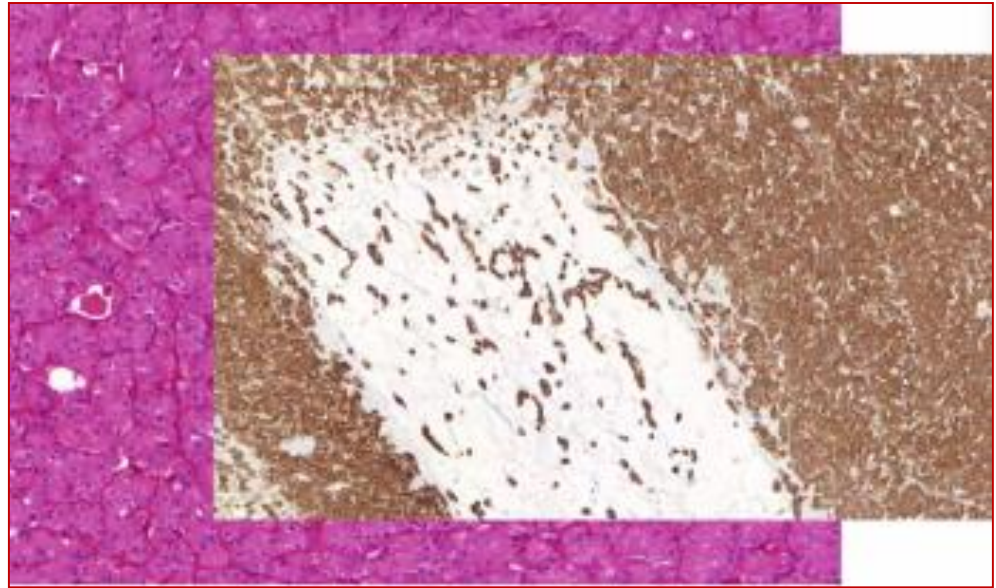
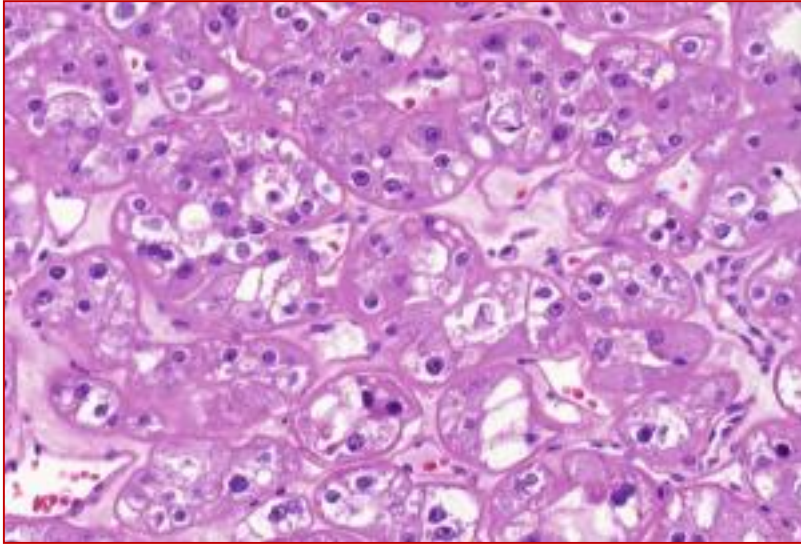
*Sous-typage du CCR papillaire:
non recommandé (grade WHO /
ISUP et l'architecture tumorale)

*Nouveaux variants de CCR
papillaires: Néoplasmes rénaux
biphasiques, solides, de type
Warthin et papillaires avec
polarité inversée.



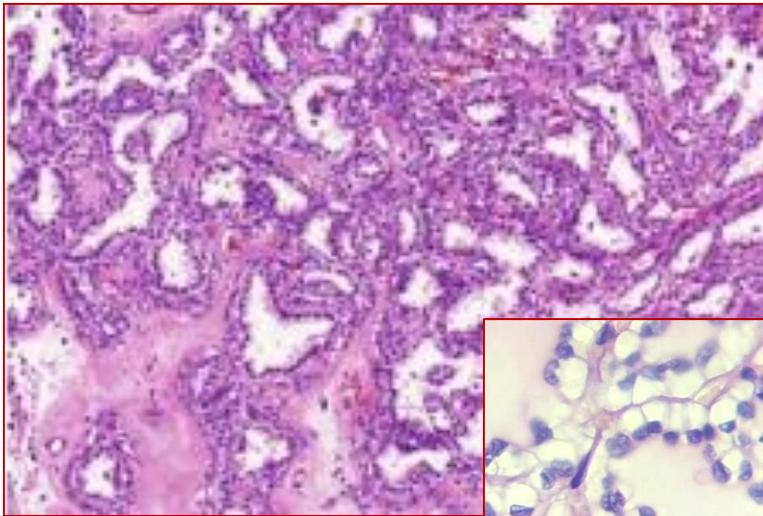
*Kiril Trikov. et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. Mod Pathol. **2021 Jul**;34(7):1392-1424.

Autres tumeurs oncocytiques

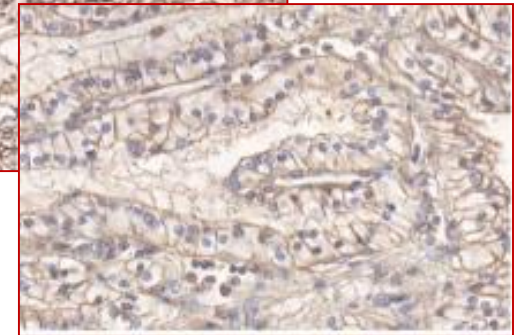
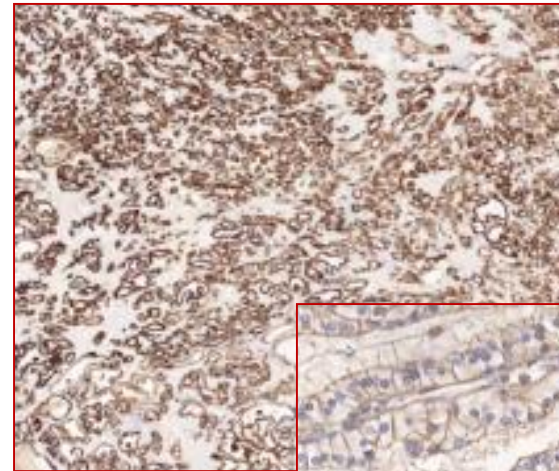


- ✓ Tumeur à cellules éosinophiles vacuolisées (EVT) et Tumeur oncocytaire de bas grade (LOT)
- ✓ Non agressives/ bon pronostic
- ✓ Anomalies des gènes de la voie MTOR

Tumeur papillaire rénale à cellules claires



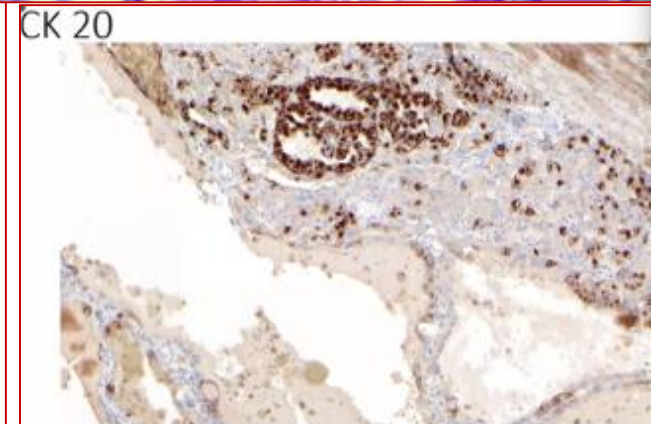
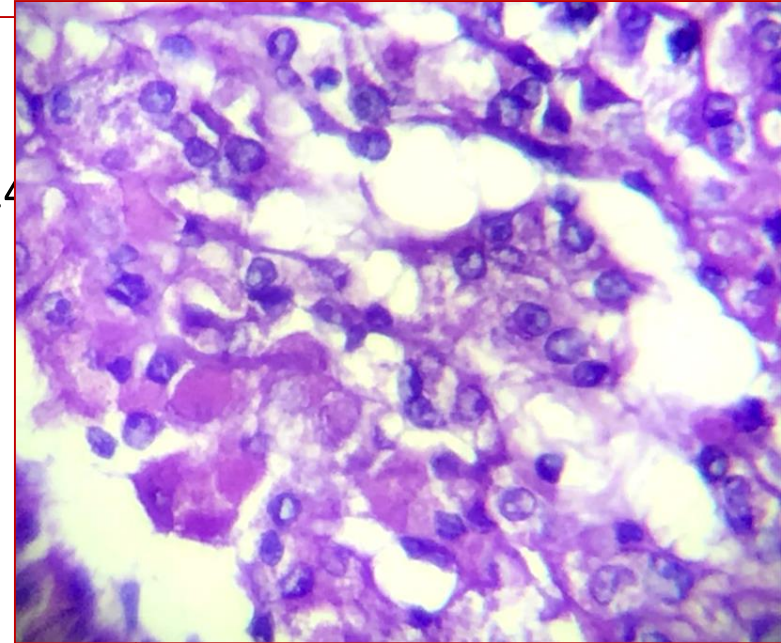
CK7, CANH9



Pas d'anomalies VHL
Agressivité minime/Bon pronostic

Eosinophilic solid and cystic renal cell carcinoma (ESC RCC)

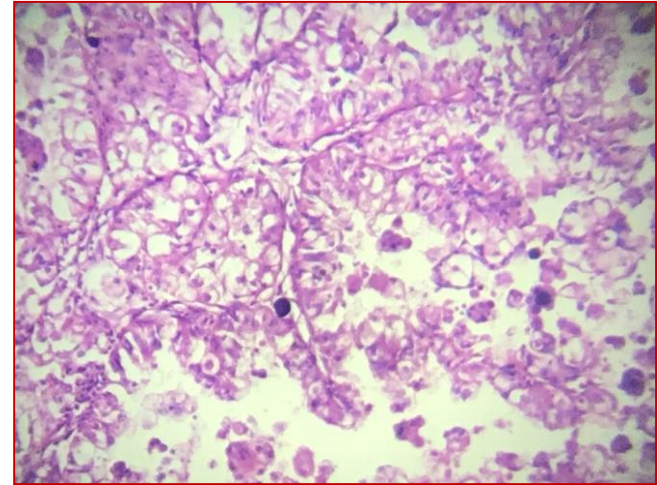
- Sporadique ++
- Association avec sclérose tubéreuse (Guo 2014, Yang 2014)
- Prédomine chez la femme
Augmentation des cas chez M
- Age médian : 60 ans
- Tumeur solide et kystique
- Indolent, 90% des cas: p T1, <10%: métastases
- IHC: PAX8+, CK20+
- Anomalies voie MTOR



Carcinome rénal défini sur le plan moléculaire

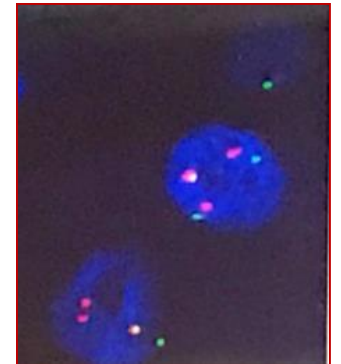
✓ CCR avec réarrangement TFE3

- TFE3, Marqueurs mélanocytaires +/-
- FISH mais
- RBM10, GRIPAP1, RBMX, NONO → NGS



✓ CCR inclassé avec amplification TFEB

- * patients plus âgés, comportement plus agressif
- Marqueurs mélanocytaires, FISH, NGS



CCR associés à stroma leiomyomateux

- Adulte, Prédominance masculine

Morphologie:

- Tubules branchés / touffes papillaires . Cellules claires.

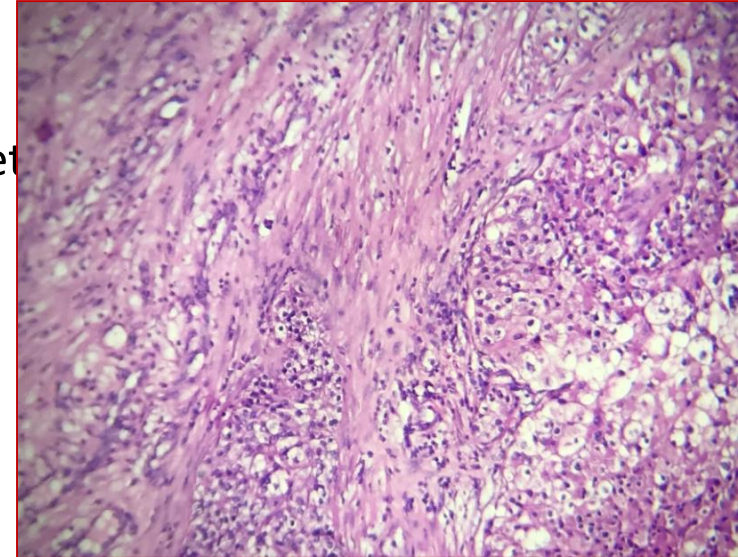
Muscles vasculaire et lisse proéminents

- IHC: CK7: focale ou diffuse, CA9 variable, HMWCK et
CD10 ++, racemase –

Moléculaire : Variable, Anomalies VHL, ou mutations
TCEB1, ou normale

Suivi: indolent, mais limité

- ✓ Majorité: CCCR avec stroma (anomalies du gène VHL)
- ✓ CCR TCEB1 muté
- ✓ VHL, TCEB1 intact, pas de mutations *



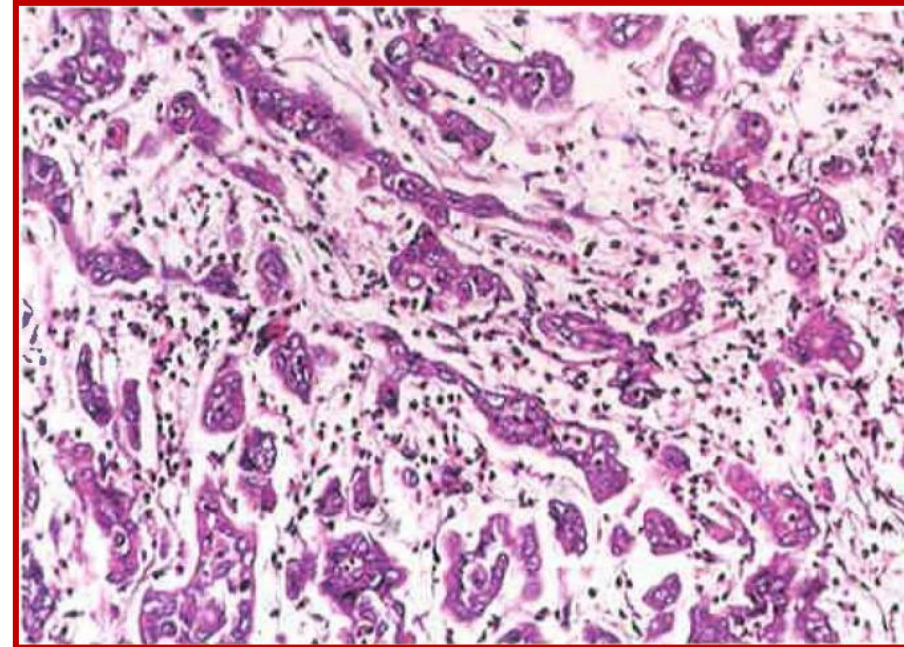
*Peterson Appl Imm Mol Morphol 2018

Moch H et al. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs 2016
Hakimi et al. TCEB1 mutated renal cell carcinoma: a distinct genomic and morphological subtype. *Modern Pathol* 2015

Carcinome médullaire rénal

- Adénocarcinome infiltrant de haut grade

*Le diagnostic de Carcinome médullaire rénal nécessite une expression SMARCB1 (INI-1) négative et un trait /maladie drépanocytaire.



*Kiril Trikov. et al. New developments in existing WHO entities and evolving molecular concepts: The Genitourinary Pathology Society (GUPS) update on renal neoplasia. Mod Pathol. **2021 Jul**;34(7):1392-1424.

OMS 2022 – Tumeurs urothéliales

❖ OMS 5^{ème} édition:

- Caractéristiques histologiques → gold standard pour classification et diagnostic des tumeurs du tractus urothélial
- Pas de chapitre spécifique pour :
 - TVES, urètre et prostate
 - Histologie urotheliale et diff. Divergentes même vessie
- Impact du typage moléculaire sur le pronostic
- Terminologie: « Sous types histologiques » (variantes: altérations génomiques)

Systeme de classification dans les lésions urothéliales

1. Tumeurs urothéliales
2. Néoplasies des cellules malpighiennes
3. Néoplasies glandulaires
4. Néoplasies ourachale et diverticulaire
5. Néoplasies urétrales
6. Tumeurs de type Mullerian

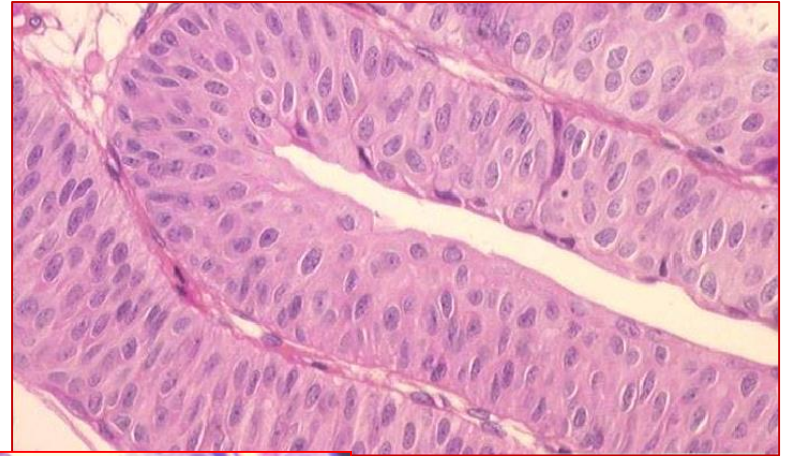
- ✓ Distribution différente de certains chapitres:
- ❖ Néoplasies neuroendocrines
 - Tumeurs neuroendocrines (NET) et paragangliome
 - Carcinomes NE:
 - CNEPC
 - CNEGC
 - Néoplasies NE mixtes
- ❖ Tumeurs mésenchymateuses
- ❖ Tumeurs hémolymphatiques

Grading des carcinomes urotheliaux non invasifs

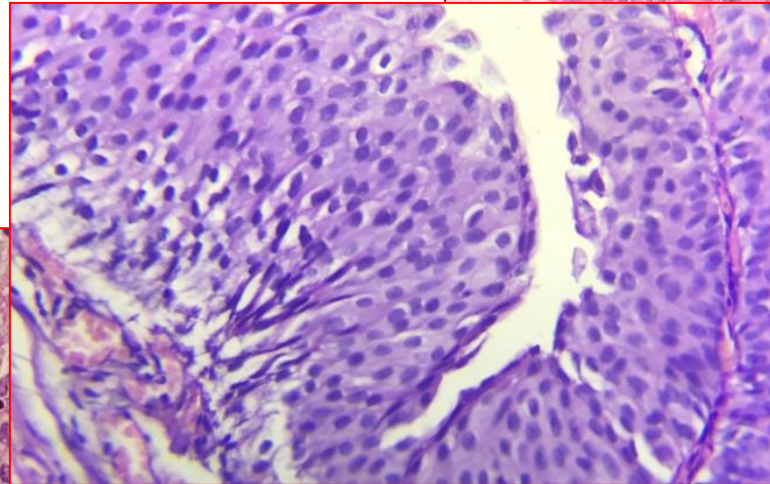
OMS 2016 vs 2022

➤ the 1997 ISUP grading classification:

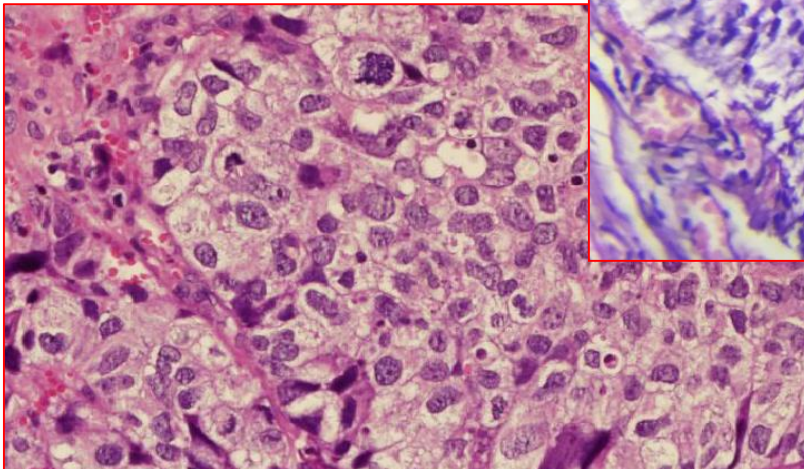
Bas grade vs haut grade (~~G1-G3~~)



**Tumeur de faible
potentiel de malignité
(PUNLMP)**



Ca de bas grade



Ca de haut grade

❖ **Histologie inversée:**

- Nomenclature de tumeur avec histologie inversée:
 - PUNLMP
 - Carcinome urothélial papillaire non invasif
- Histologie inversée exclusive :très rare
- **Grading du CU invasif (pT1-T4)**

Tumeurs de haut grade: tous les sous types histologiques du CU et ceux avec diff. Divergentes

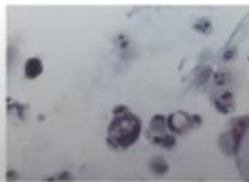
- **Hétérogénéité tumorale:**
 - Hétérogénéité dans le grade:
1/3 CUP non invasifs
 - Impact sur l'évolution
 - 5^{ème} Ed → tumeurs urothéliales de haut grade \geq 5%
 - Si $<$ 5% contingent de haut grade (tumeur de bas grade avec moins de 5% de contingent de haut grade)

• Cytologie urinaire:

- Système de Paris pour le diagnostic cytologique

Urine Cytology

- Important management tool
- Paris system for cytologic diagnosis
 - Wide adoption as it very helpful in clinical management
 - Focusing on diagnosis of high grade cytology
- Entities
 - Non diagnostic/unsatisfactory
 - Negative for HGUC (high grade urothelial carcinoma)
 - Atypical urothelial cells
 - Suspicious for HGUC
 - HGUC
 - LG urothelial neoplasm
 - Secondary



Molecular issues

- Much data
- Comprehensive molecular classification

Figure 4 Summary of main characteristics of the six cancer clusters

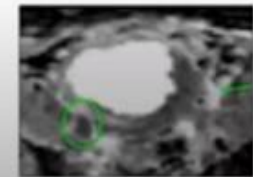
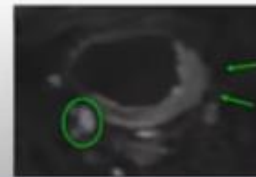
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6
Prevalence	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Pathogenesis	TP53 + CDKN2A	TP53 + CDKN2A	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN
Metastasis	Local	Local	Local	Local	Local	Local
Genetic alterations	TP53 + CDKN2A	TP53 + CDKN2A	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN
Prognosis	Good	Good	Good	Good	Good	Good
Therapy	TP53 + CDKN2A	TP53 + CDKN2A	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN	TP53 + CDKN2A + RB1 + PTEN
Model	1	2	3	4	5	6

More data is needed
Currently not reached the
threshold for consistent
application in
routine pathology practice
or for patient management

Kamoun Eur Urol 2020
Comprat Adv Anat 2021





Imaging

- Accurate staging for bladder cancer is critical
- Pathological approach by TURBT provides limited information
- Vesical imaging of reporting VI-RADS/ mp-MRI
 - Potential abilities to diagnose pathological T stage
 - TURBT and VI-RADS will be expected to improve bladder cancer staging



Pr H. Thöny

PD-L1 TESTS: Immunothérapie/test prédictif pour CU

UC	 MERCK	 Bristol-Myers Squibb	 AstraZeneca MedImmune <small>A member of the AstraZeneca Group</small>	 Roche	Pfizer
Therapy	Pembrolizumab (anti-PD-1)	Nivolumab (anti-PD-1)	Durvalumab (anti-PD-L1)	Atezolizumab (anti-PD-L1)	Avelumab (anti PD-L1)
Diagnostic partner	Dako	Dako	Ventana	Ventana	Dako
PD-L1 antibody	clone 22C3	28-8	SP263	SP142 with amplification	73-10 clone
Machines utilised	Link 48	Link 48	BenchMark ULTRA	BenchMark ULTRA	?
Compartment	TC and IC	TC	TC and IC	IC	TC
Variables	% of cells relative to number of TC cells	% of cells	% of cells	% of cells	% of cells?
PD-L1 threshold	TC+IC (CPS) $\geq 10\%1$	$\geq 1\%$; $\geq 5\%$	TC or IC: $\geq 25\%$	IC $\geq 5\%$	TC $\geq 5\%$
Diagnostic type	Complementary in UC	In development	Complementary in UC	Complementary in UC	In development

Pathologie testiculaire OMS 2022

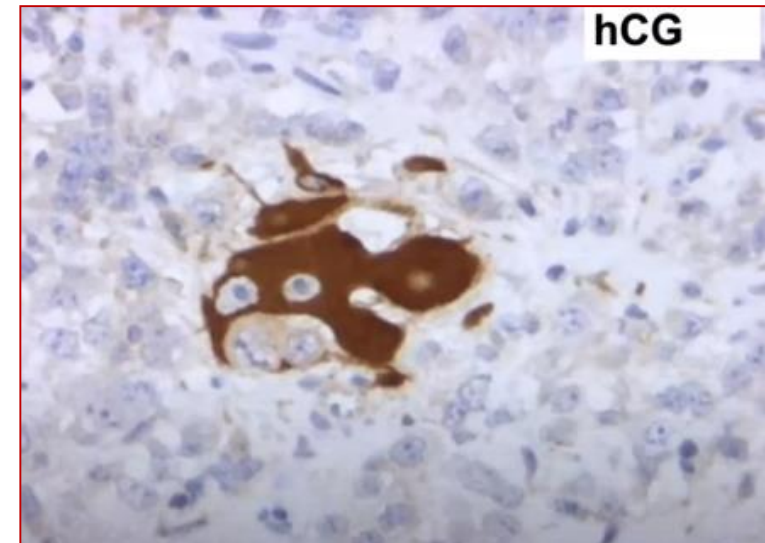
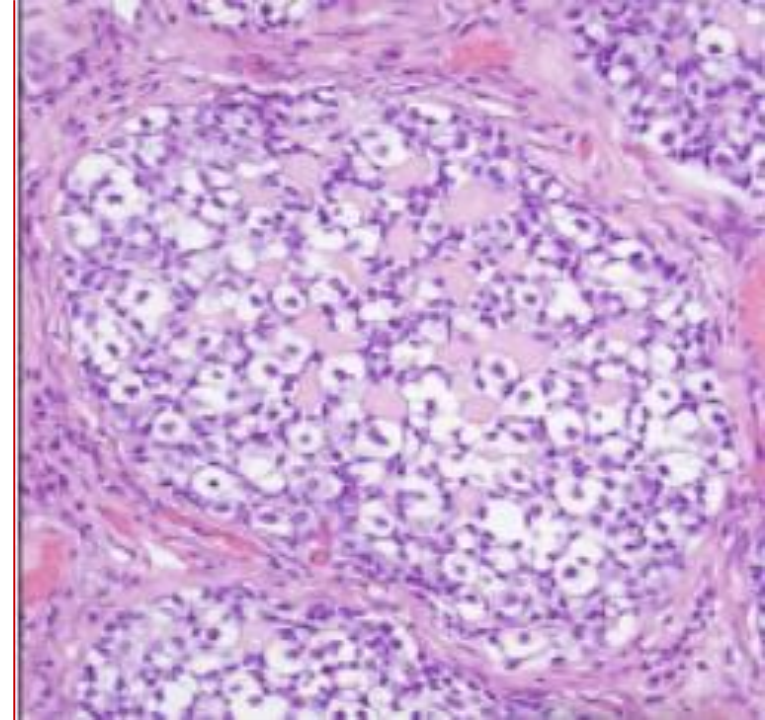
- ✓ Classification hiérarchique
- ✓ Changements dans les définitions
- ✓ De rares nouvelles entités
- ✓ Chapitres séparés pour le tissu mou et les maladies héréditaires

❖ TGTs dérivant de NGIS

- Néoplasies germinales non-invasives
- Familles des germinomes
- TGTs non séminomateuses
- TGTs mixtes
- TGTs de type inconnu

❖ TGSs Nomenclature

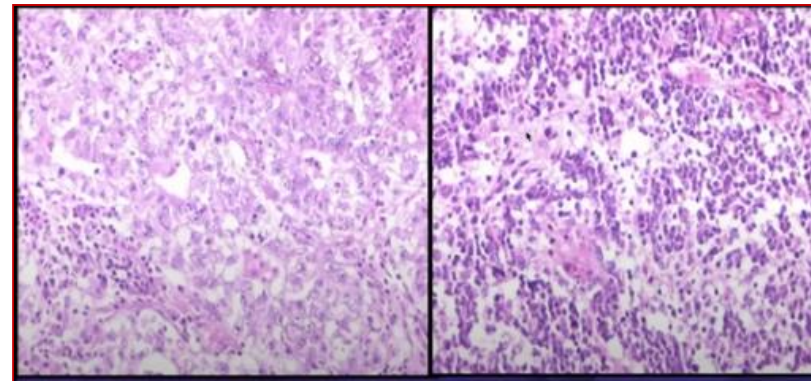
- Germinome
- Seminome
- dysgerminome



❖ TGTs Non-seminomateuses:

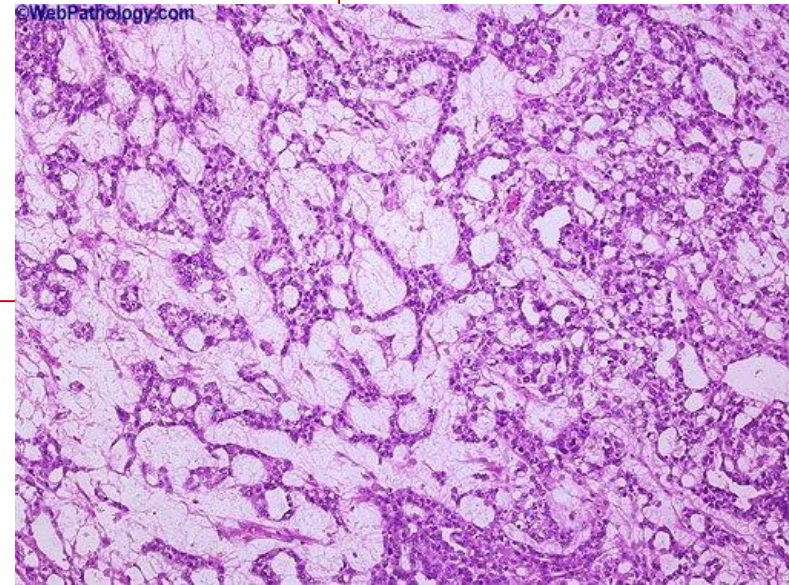
- Carcinome Embryonnaire
- Tumeur de Yolk sac, de type postpubertaire
- Choriocarcinome
- Tumeurs trophoblastiques du site Placentaire
- Tumeurs trophoblastiques epithelioides
- Tumeurs kystiques trophoblastiques:
- Tératome, de type postpubertaire
- Tératome avec malignité de type somatique

Tératome avec malignité de type somatique



❖ Travaux en progression/Testicule

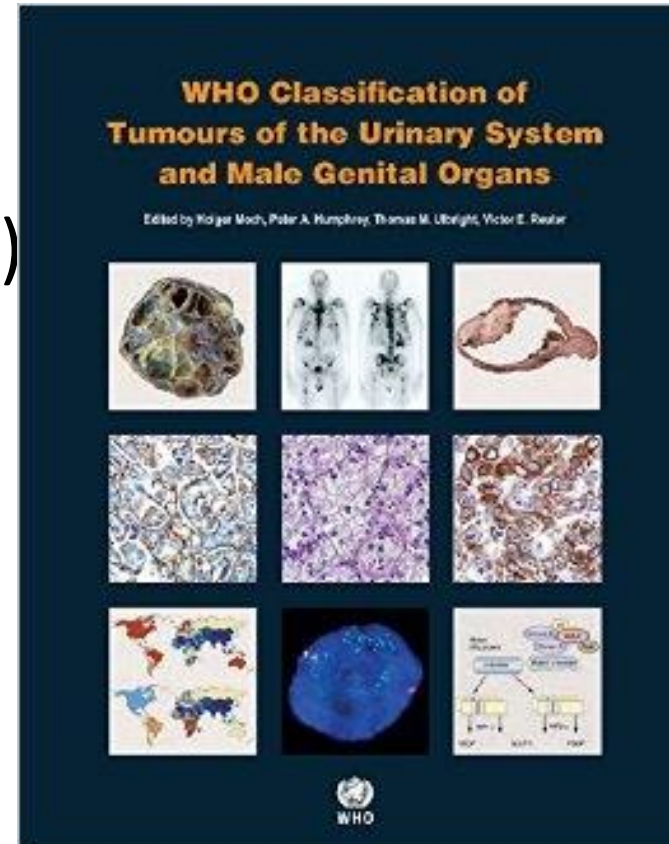
- Index mitotique/mm²
- Critères de transformation somatique
- Critères pour traitement adjuvant
- Tumeurs du stroma et cordons sexuels encore confuses
- Etiologies et pathogénies
- Nomenclature uniforme des TG indépendante de l'organe



Diagnostic Anatomopathologique

Cancer de la Prostate

- Biopsies/RTUP (> 95% adénocarcinome type acinaire)
- Gold standard
- Critères morphologiques
- Aide examen complémentaire immunohistochimique



Diagnostic (OMS 2016/2022)

CaP: périphérique, multifocal

➤ **Tumeurs épithéliales**

- ADC acineux et **variantes: ADC microkystique, à cellules géantes pléomorphes**

- HGPIN, - **Carcinome intraductal NOS**

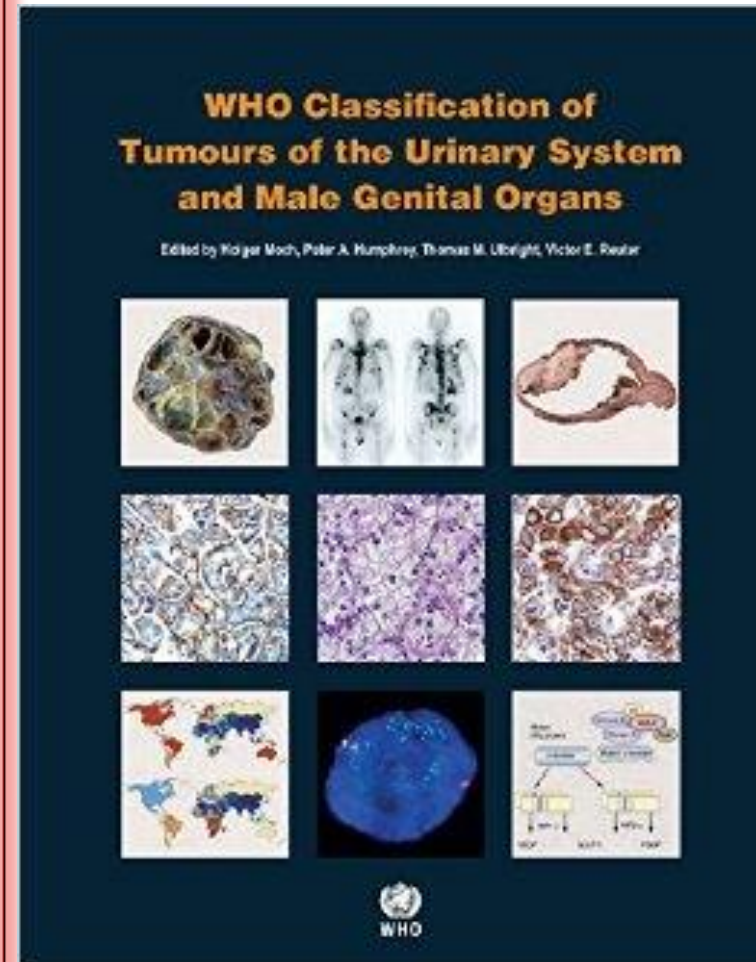
➤ **Tumeurs neuroendocrines**

- ADC avec différenciation neuroendocrine

- **TNE bien différenciée**

- **CNE à petites cellules**

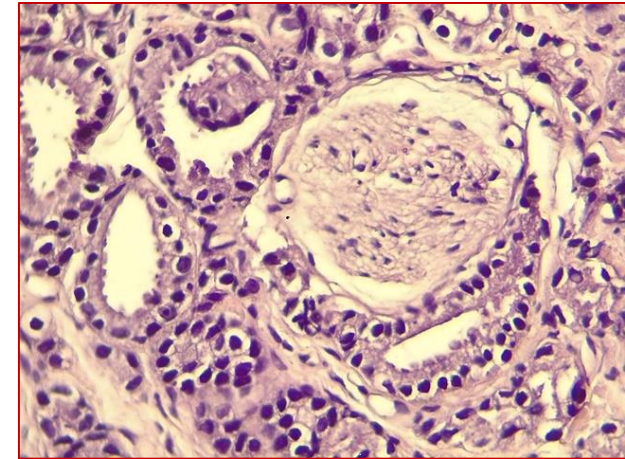
- **CNE à grandes cellules**



Diagnostic du cancer de la prostate

➤ Diagnostic Morphologique

- Perte de la lobulation: **HE/Gx4/10**, aspect infiltrant
- Glandes unistratifiées avec perte complète de l'assise basale



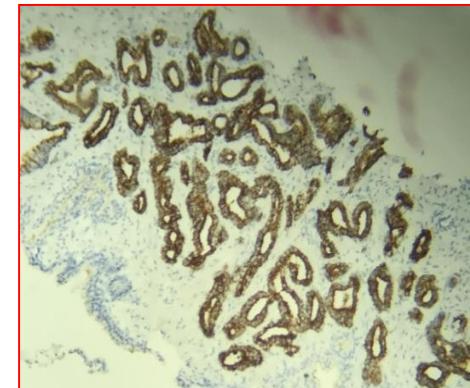
➤ Signes pathognomoniques de Cancer

- Micronodules collagènes, Glomérulations (=G4), Engainements nerfs

➤ Lésions précancéreuses suspectes: ASAP, HPIN, PINATYP (reBX)

➤ IHC: Double ou triple IHC :

- PIN cocktail P504S-P63-CK5/6
- P504S ++, négativité de P63 et CK5/6.



P504S+, P63 -

GUPS/OMS 2022

- Reporter % grade 4 (Groupe de grade 2 et 3 sur Bx).

Par Intervalles de 10%:

- SG: 3+4 = 7 : < 5, 10, 20, 30, and 40%, près de 50%

- SG: 4+3 = 7: 60, 70, 80 et 90%

- PR: contingent tertiaire minime 5 (groupe de grade 2 et 3 avec grade 5<5%)

- Terminologie: groupes de grade (GpGr), SG 3+5=8 dans GpGr 4

Jonathan I. Epstein et al. Archives of Pathology & Laboratory
Medecine. June 2020. www.gupathsociety.org

GUPS/OMS 2022

- Reporter: présence ou absence de glandes cribriformes dans Gleason grade 4 (Bx et PR)
- Reporter CID (Bx et PR), pas de score
- Tests moléculaires: Ki67 pas encore, PTEN (études en cours pour SA), essaies basés sur ARN en cours
- Intelligence artificielle et schéma de grade: non validés

Conclusion

- Diagnostic correct
- ✓ Implications cliniques
 - Pronostic
 - prise en charge clinique potentielle & thérapies ciblées
- ✓ Identifier des associations héréditaires ou syndromiques → tests génétiques appropriés



Merci