

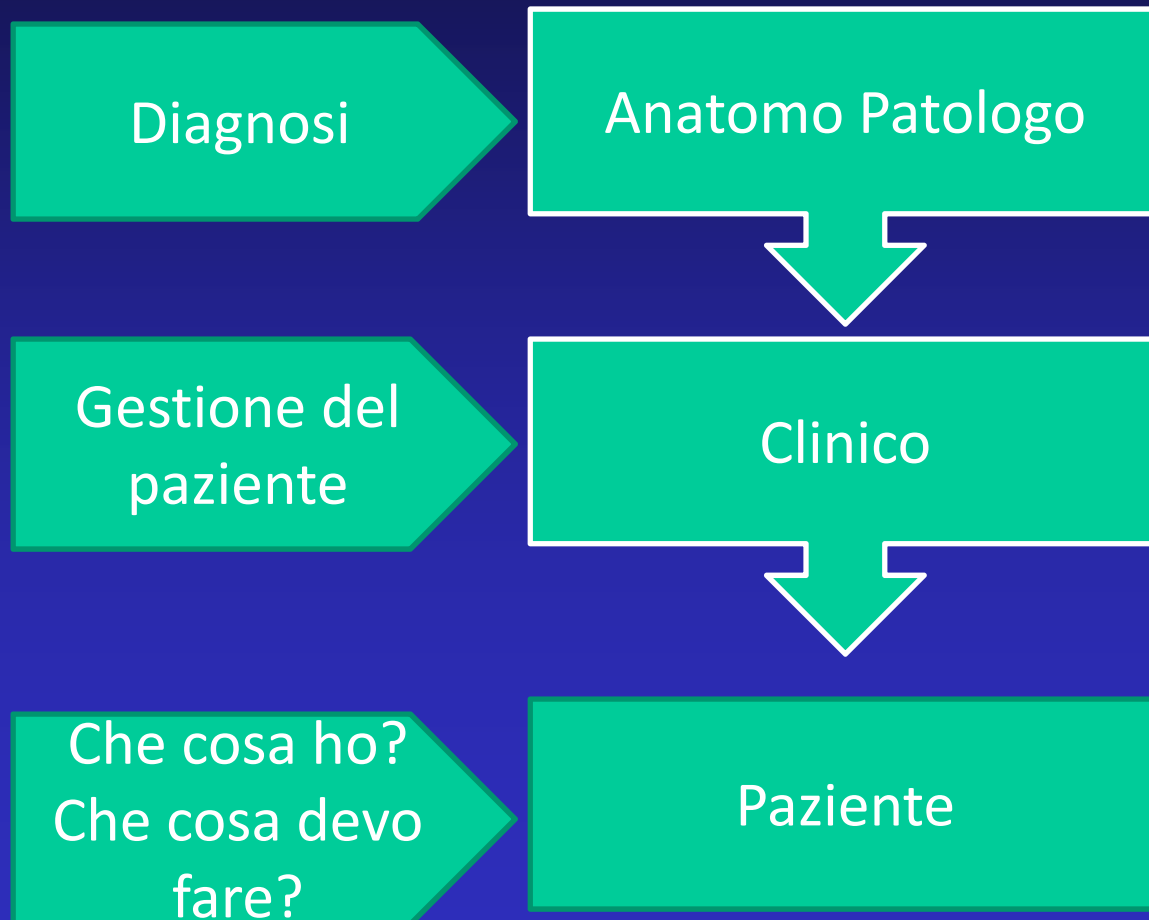
La citogenetica come approfondimento dell'istologia nelle lesioni borderline dell'urotelio

Dott. Giovanni Fellegara
Centro Diagnostico Italiano, Milano



Cagliari
9 novembre 2013

Non esistono lesioni “borderline” ad essere incerti sono:



Incertezza

- Affidabilità e riproducibilità del risultato ottenuto = marcatori diagnostici
- Limite legato alla metodica ed ai criteri utilizzati che non consentono di predire il comportamento biologico di una lesione = esigenza marcatori prognostici/predittivi di risposta alla terapia

Incertezza Diagnostica: l'anatomopatologo

- per lesioni comuni per le quali esiste una elevata variabilità inter- ed intra-osservatore = bassa performance diagnostica
- per entità più rare, di difficile interpretazione

UroVysion Fluorescence *in Situ* Hybridization FISH

Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 2, No. 3, August 2000
Copyright © American Society for Investigative Pathology
and the Association for Molecular Pathology

The Development of a Multitarget, Multicolor Fluorescence *in Situ* Hybridization Assay for the Detection of Urothelial Carcinoma in Urine

Irina A. Sokolova,^{*} Kevin C. Halling,[†]
Robert B. Jenkins,[†] Haleh M. Burkhardt,^{*}
Reid G. Meyer,[†] Steven A. Seelig,^{*} and
Walter King^{*}

ureters and renal pelvis). Most cases of UC arise in the bladder, but renal pelvic and ureteral UC account for approximately 5% of UC.¹ In the bladder, non-invasive papillary UC, UC *in situ*, and UC that has invaded not deeper than the lamina propria are referred to as super-

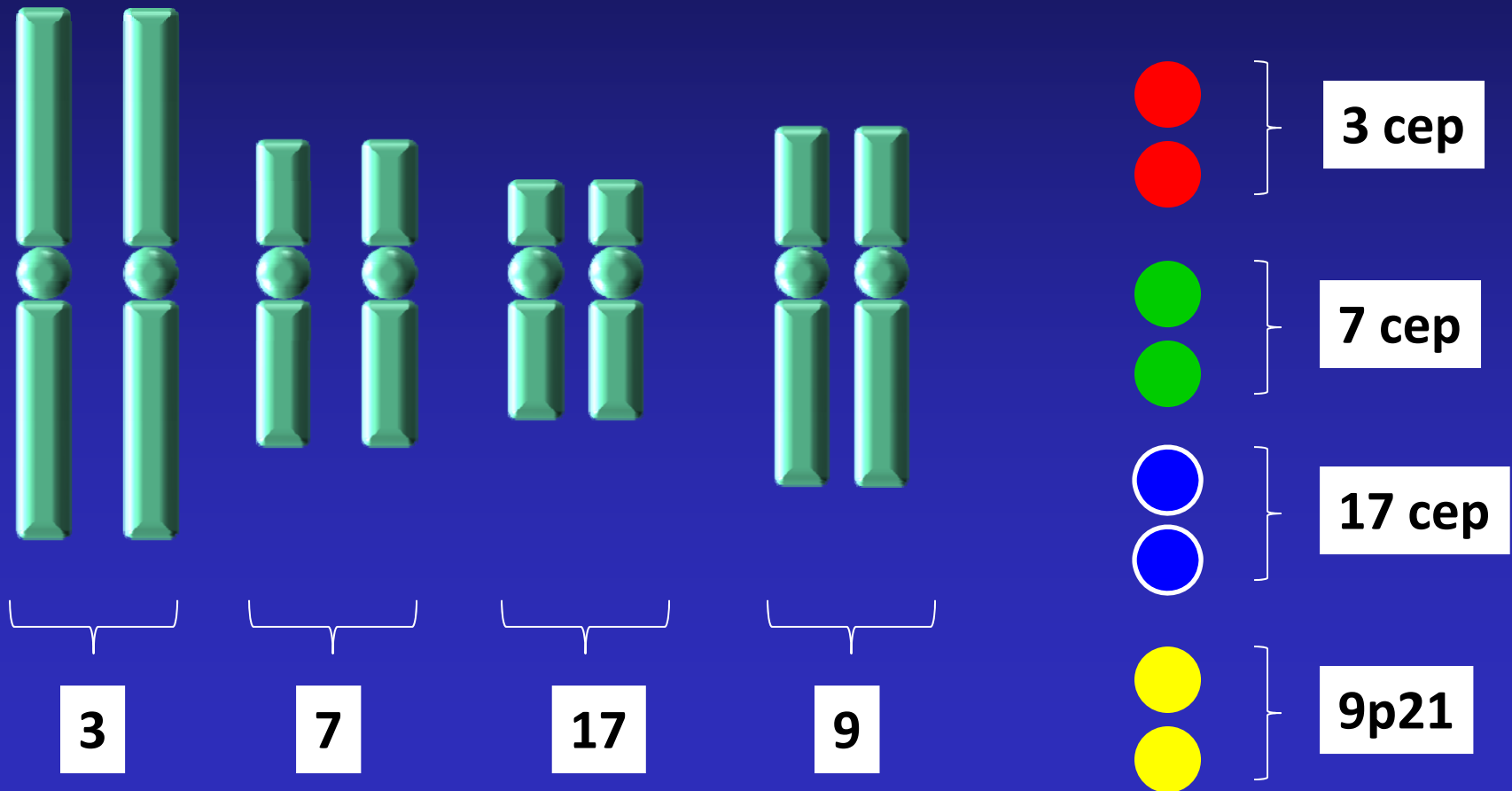
UroVysion Fluorescence in Situ Hybridization FISH

- La delezione del gene codificante per P16 (locus 9p21) è un'alterazione comune e precoce nel carcinoma uroteliale (CU).
- La progressione del CU è caratterizzata da una crescente instabilità cromosomica ed aneuploidia in particolare per i cromosomi 9, 7, 15, 11, 1
- Tali alterazioni possono essere riscontrate mediante FISH.

UroVysion Fluorescence in Situ Hybridization FISH

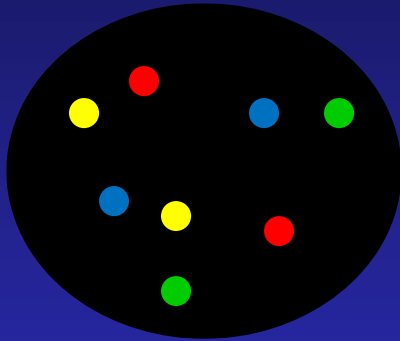
- Selezionare mediante metodica FISH, le sonde (tra le 8 selezionate dalla letteratura) che dimostravano una maggior sensibilità nella diagnosi di CU.
- Valutare la sensibilità e specificità diagnostica dell'associazione delle quattro sonde selezionate.
- Stabilire i criteri diagnostici da utilizzare per considerare un caso positivo.

UroVysion Fluorescence in Situ Hybridization FISH

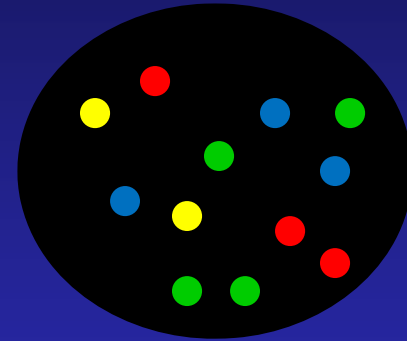


UroVysion Fluorescence in Situ Hybridization FISH

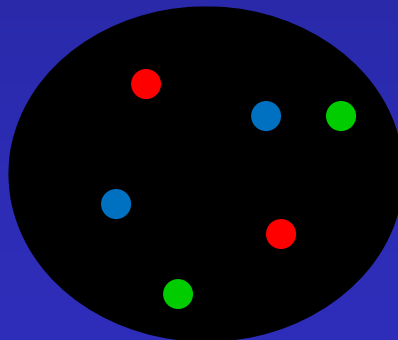
Cellula diploide



Cellula polisomica



-9p21



INCERTEZZA DIAGNOSTICA

Lesioni piatte dell'urotelio e CIS



Cortesia del prof. Paolo Boccato

Classificazioni delle lesioni piatte sec.WHO 2004

Iperplasia

Atipia reattiva

Atipie di significato indeterminato

Displasia

Carcinoma uroteliale in situ

Classificazioni delle lesioni piatte sec.WHO 2004

1

- Iperplasia
- Atipia reattiva



Lesioni non neoplastiche

2

- Atipie di significato indeterminato



Lesioni a significato indeterminato

3

- Displasia
- Carcinoma uroteliale in situ



Lesioni neoplastiche a basso ed alto grado

DISPLASIA

- De novo displasia
 - Pochi dati: dal 5% to 13% sviluppa neoplasie
 - Assenza di studi prospettici sistematici
- Displasia in pazienti con carcinoma uroteliale non-invasivo o superficialmente invasivo
 - Aumentato (ma apparentemente basso) rischio di recidiva
 - Incrementato rischio di invasione
- Displasia in pazienti con carcinoma muscolo invasivo
 - Non modifica il setting prognostico

CARCINOMA IN SITU

- De novo CIS
 - Potenzialmente puo' progredire a carcinoma uroteliale invasivo
- CIS in pazienti con carcinoma uroteliale non-invasivo o superficialmente invasivo
 - Aumentato rischio di recidiva
 - Aumentato rischio di invasione
 - Aumentato rischio di malattia multifocale : pelvi renale, uretra prostatica, etc
- CIS con microinvasione
 - Rischio di metastasi

Prediction is very difficult, especially about the future.

Niels Bohr

LESIONI PIATTE

VARIABILITA' DIAGNOSTICA

- 23 lesioni piatte rivalutate da 9 uropatologi (in media con 25 anni di esperienza lavorativa)
- Classificazione delle lesioni sec. WHO 2004
- Diagnostic agreement = stessa diagnosi formulata da più di 6 patologi.

LESIONI PIATTE

VARIABILITA' DIAGNOSTICA

- In 8 (35%) casi e' stato raggiunta una concordanza diagnostica (più di 6 patologi hanno formulato la stessa diagnosi)
- In 8 (35%) casi è stata raggiunta una concordanza diagnostica nel distinguere lesioni non neoplastiche da quelle neoplastiche .
- In 7 (30%) nelle quali non è stata raggiunto nessun tipo di concordanza diagnostica
- In soli 2 casi tutti i patologi hanno formulato la medesima diagnosi.

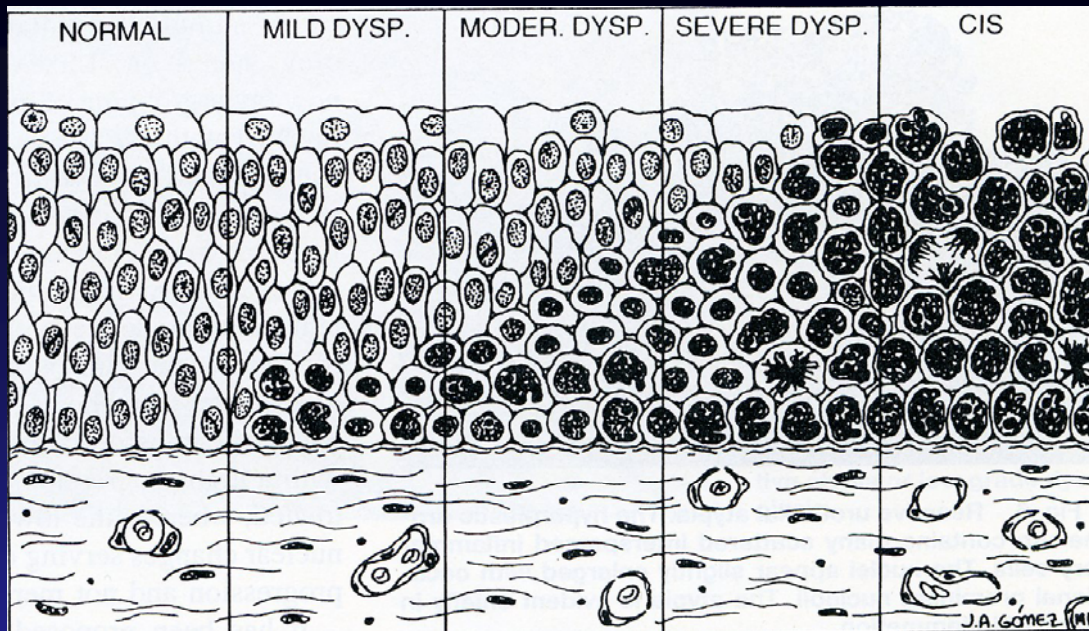
Koss (1975)	Nagy et al (1982)	Mostofi & Sesterhenn (1984)	Murphy et al (1994)	Amin et al (1996)
<ul style="list-style-type: none"> •Iperplasia semplice •Iperplasia atipica •CIS 	<ul style="list-style-type: none"> •Atipia, NOS •Displasia lieve •Displasia moderata • Displasia severa •CIS 	<ul style="list-style-type: none"> •CIS, grado I •CIS, grado II •CIS, grado III 	<ul style="list-style-type: none"> •Displasia (iperplasia atipica) •CIS 	<ul style="list-style-type: none"> •Atipia reattiva •Atipia di incerto significato •Displasia di basso grado •Displasia di alto grado /CIS

LESIONI PIATTE

VARIABILITA' DIAGNOSTICA

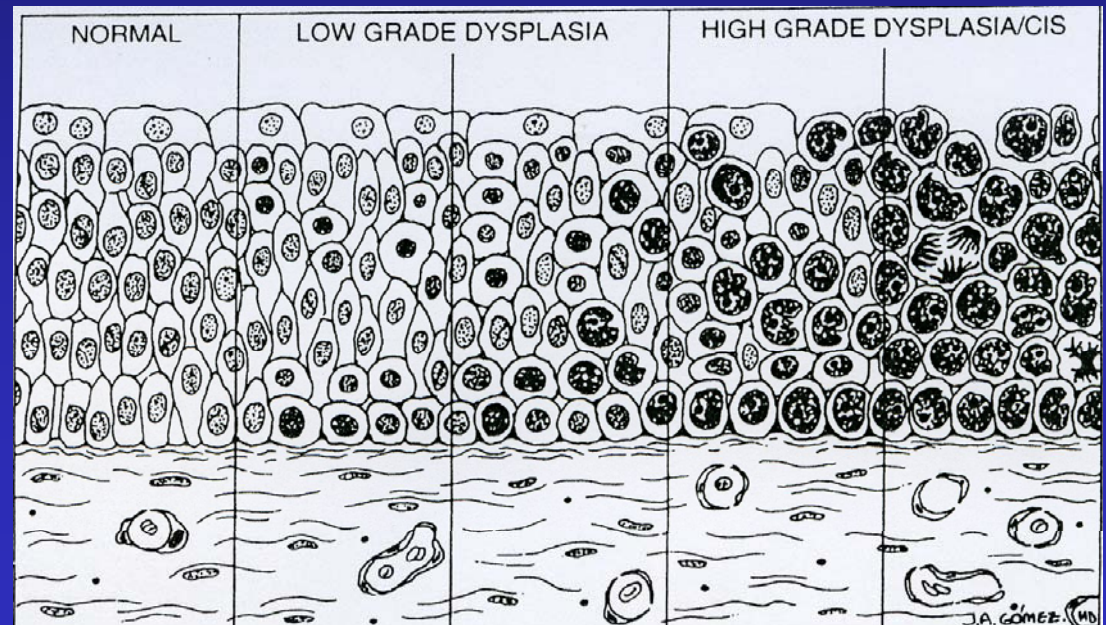
- Presenza di un continuum morfologico nelle lesioni piatte.
- Assenza di criteri diagnostici affidabili.



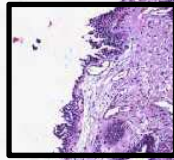


Schema di classificazione delle lesioni piatte secondo il modello "Cervicale"

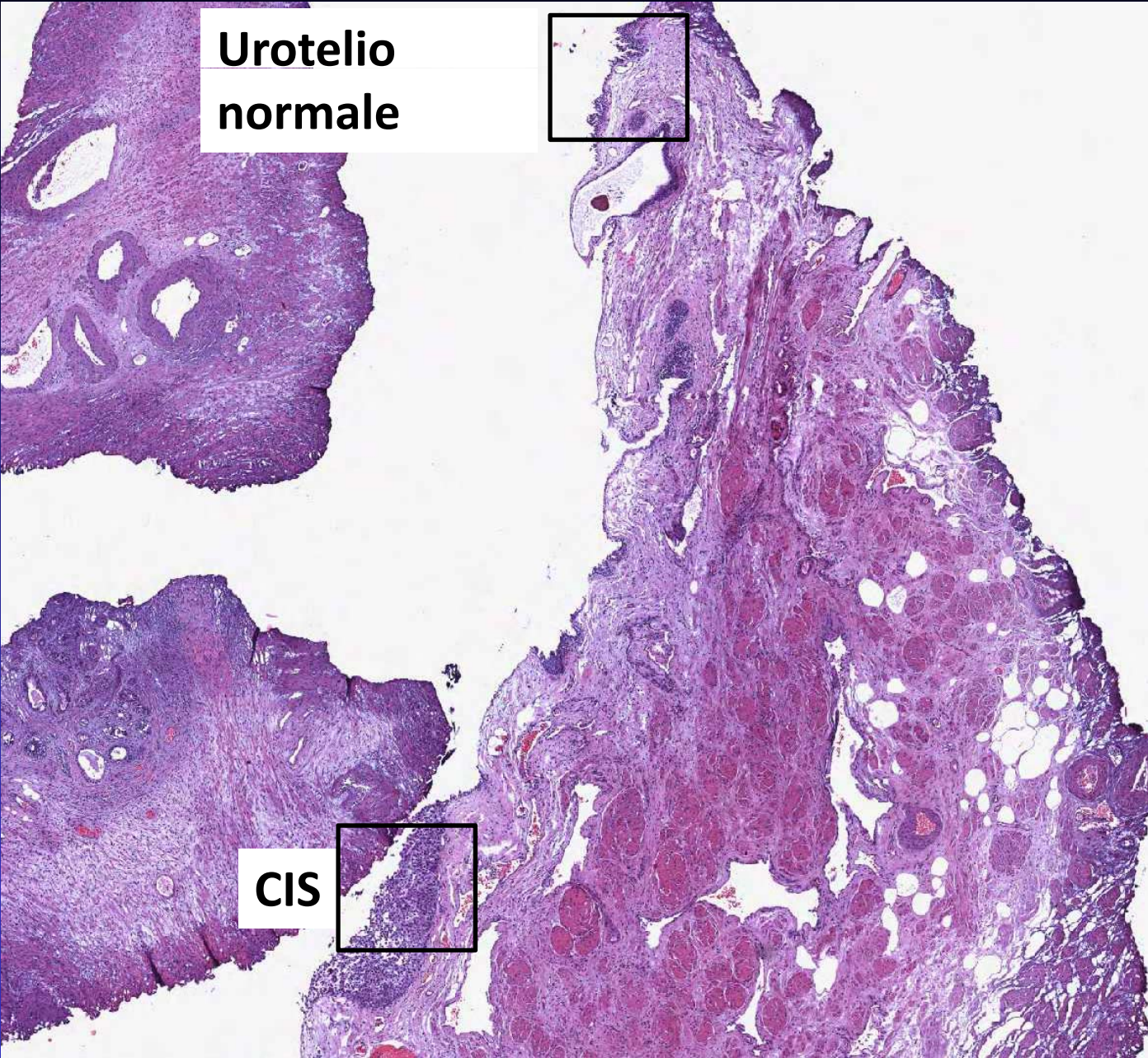
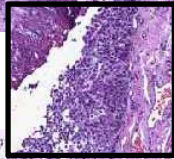
Schema di classificazione delle lesioni piatte uroteliali



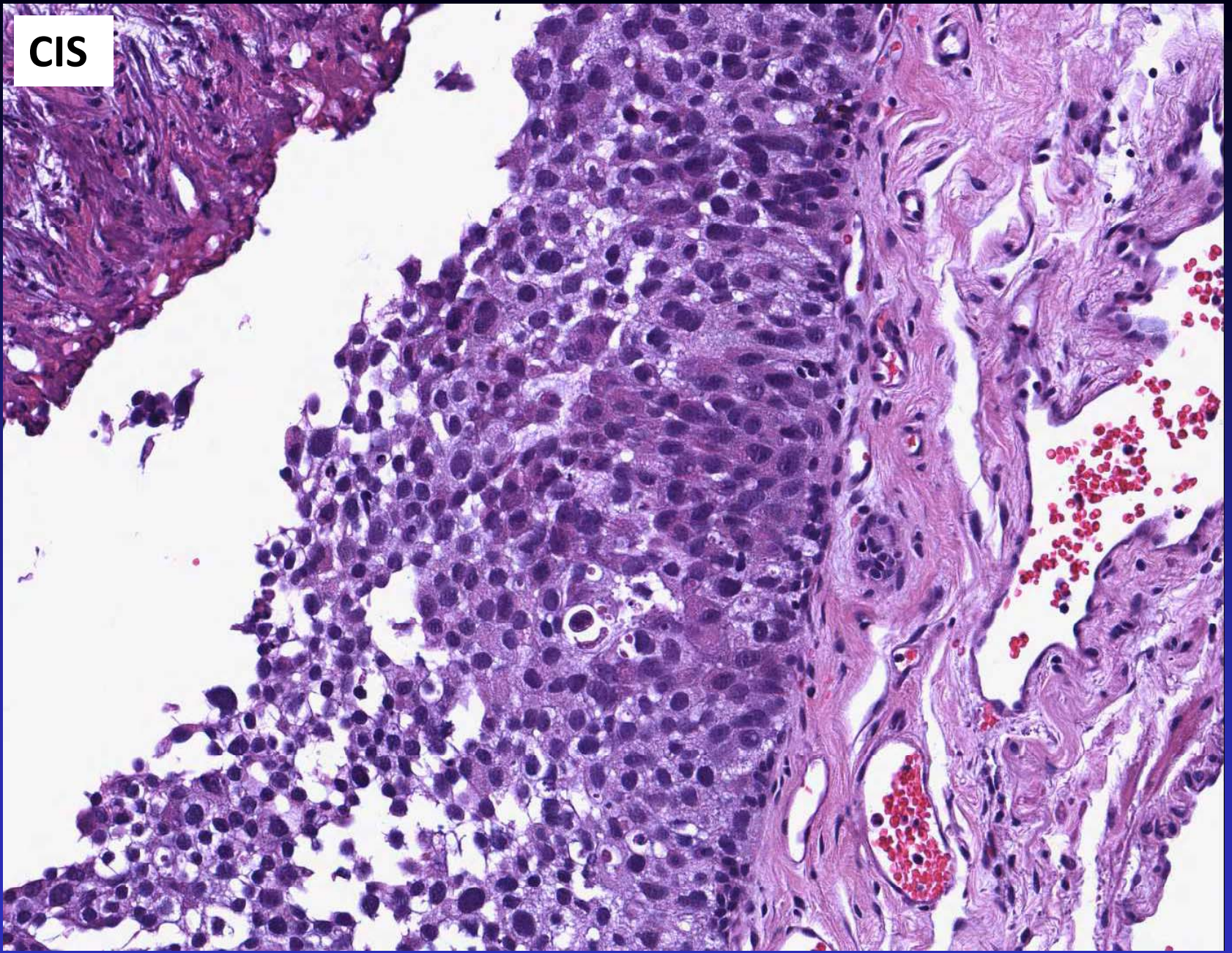
**Urotelio
normale**



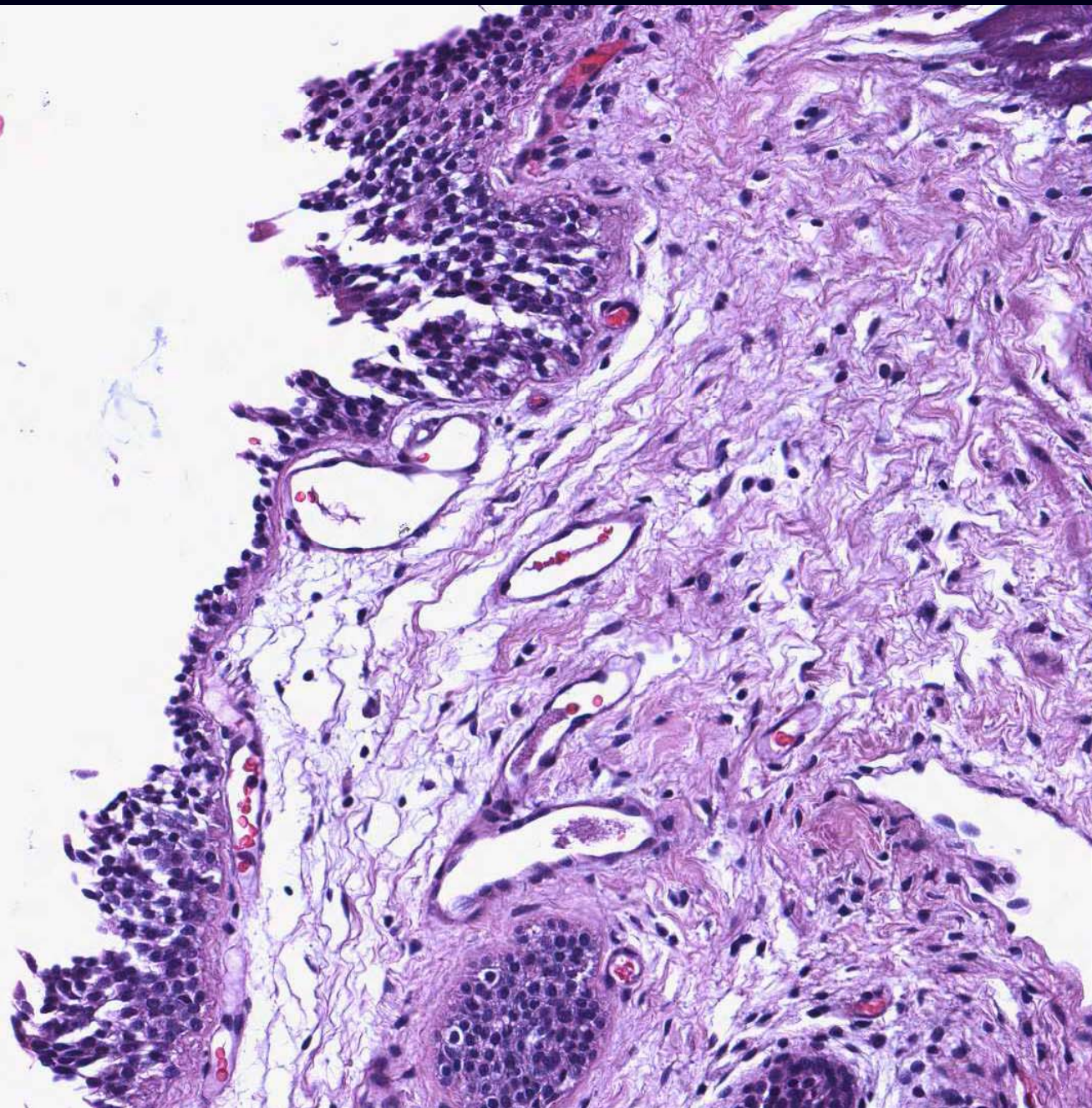
CIS

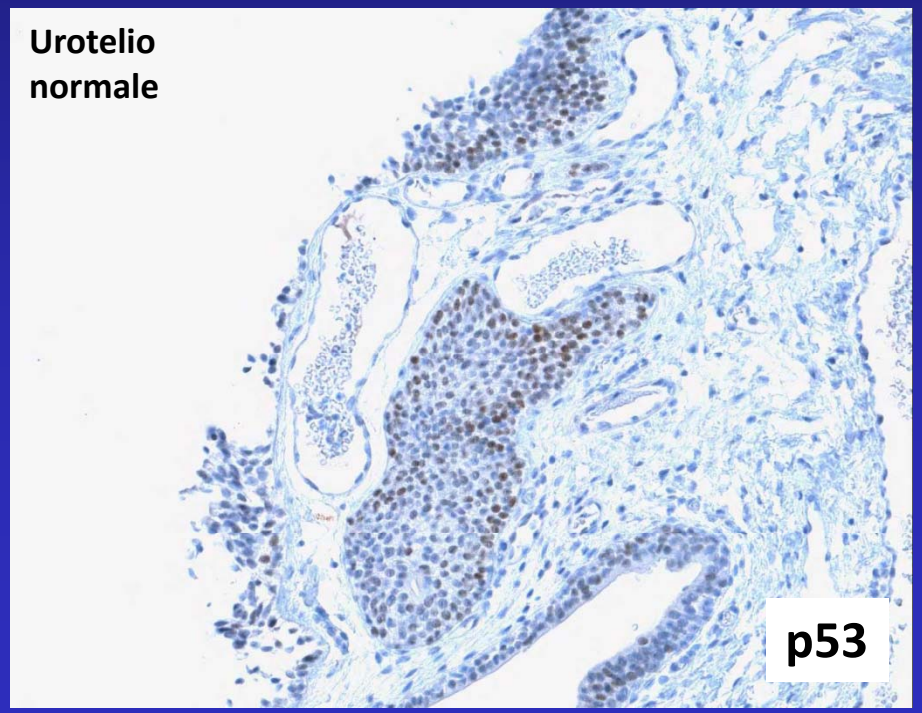
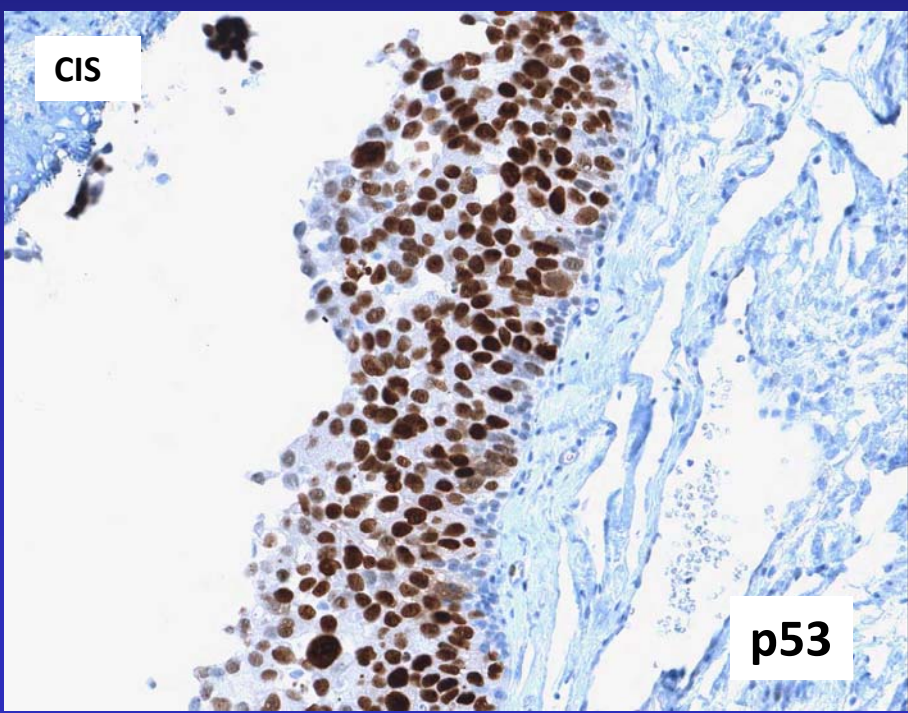
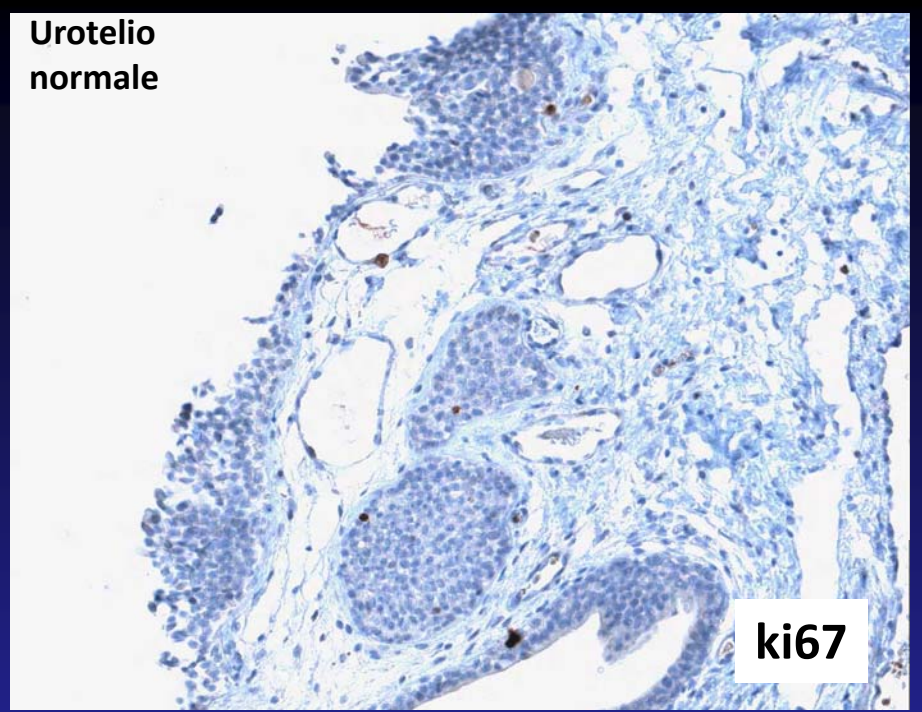
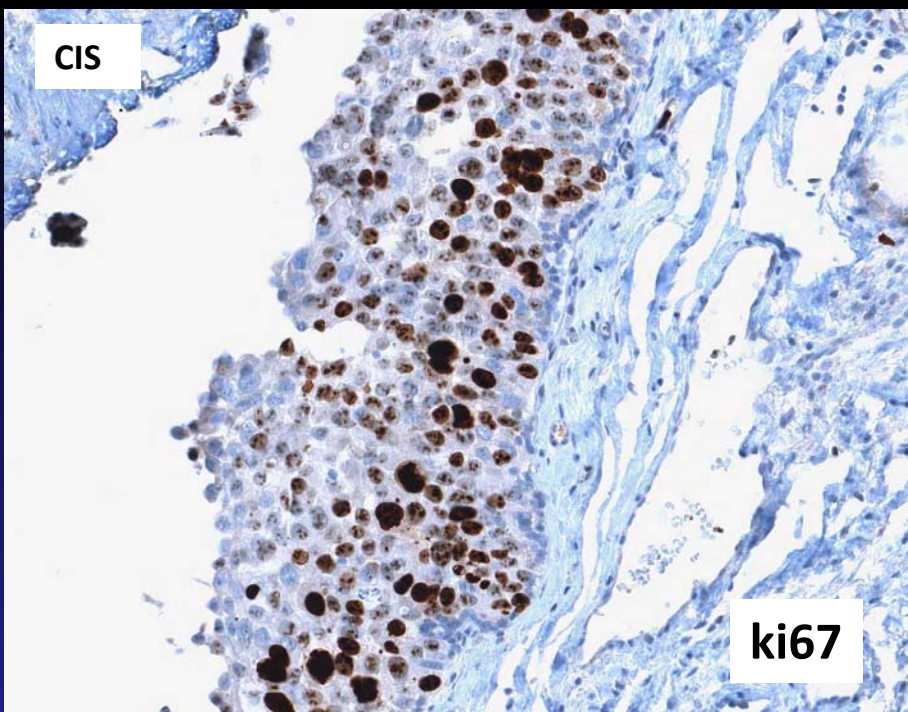


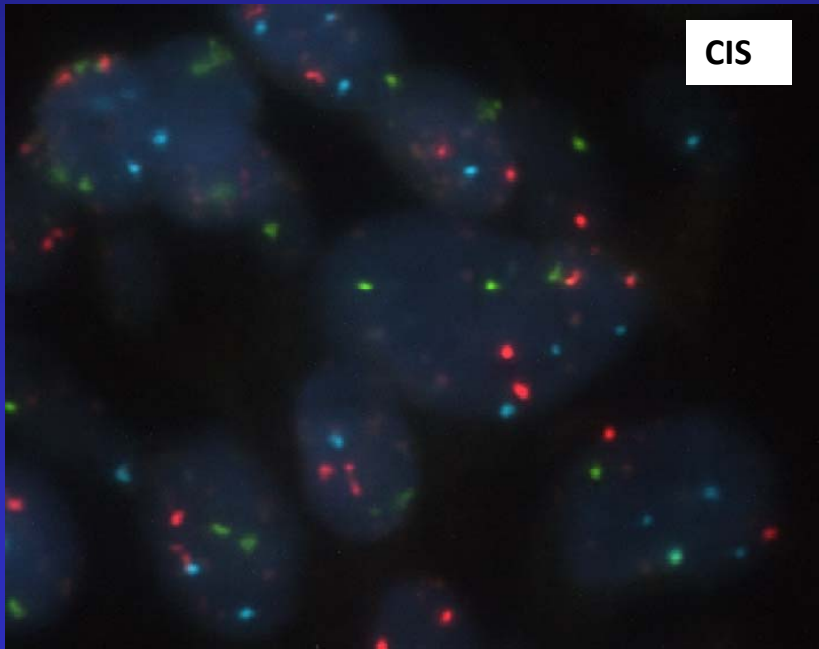
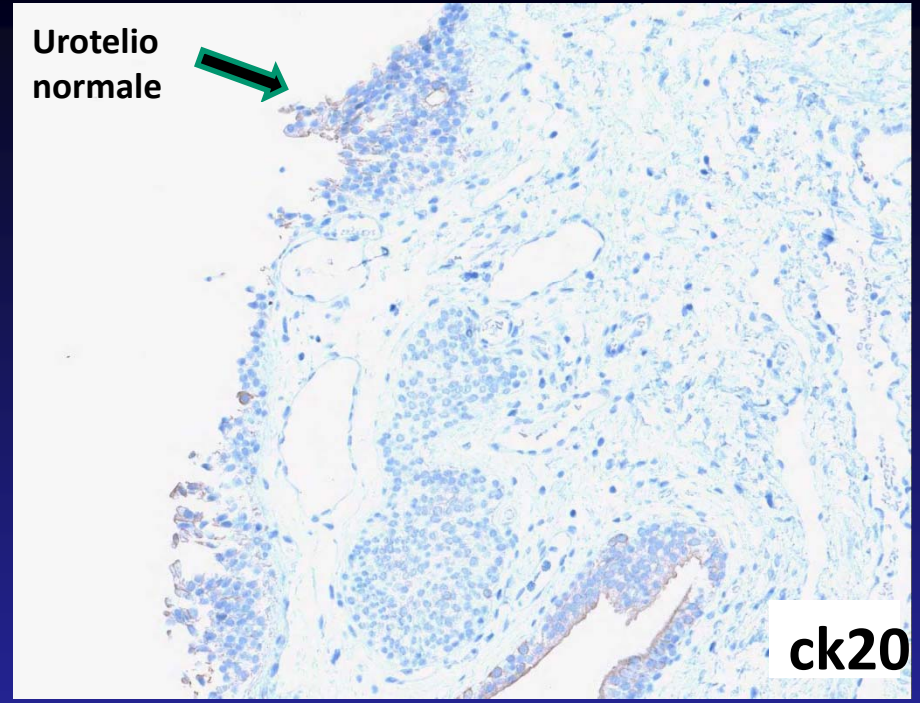
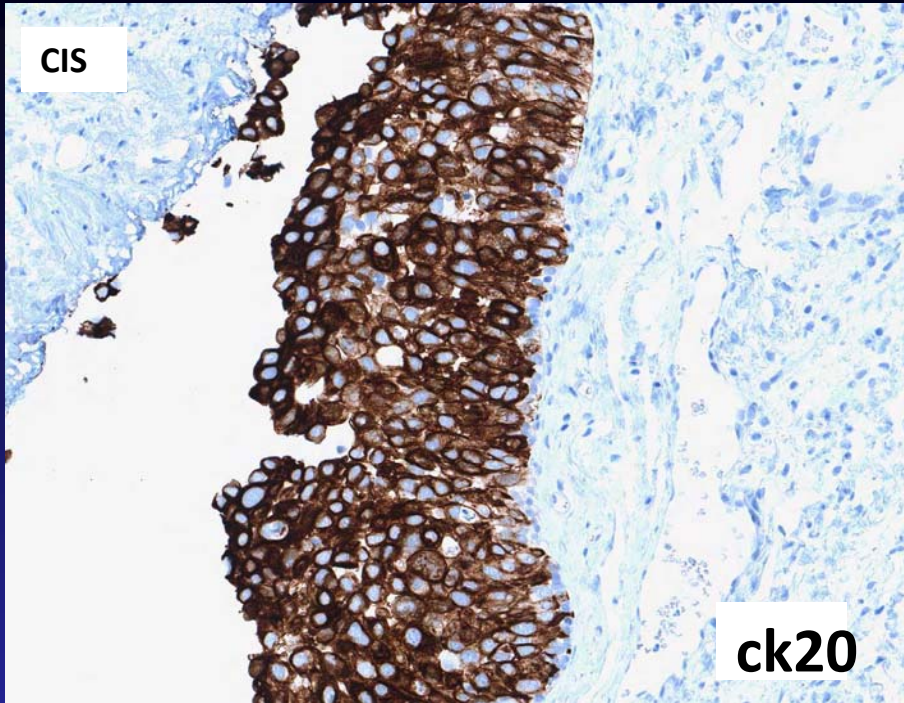
CIS

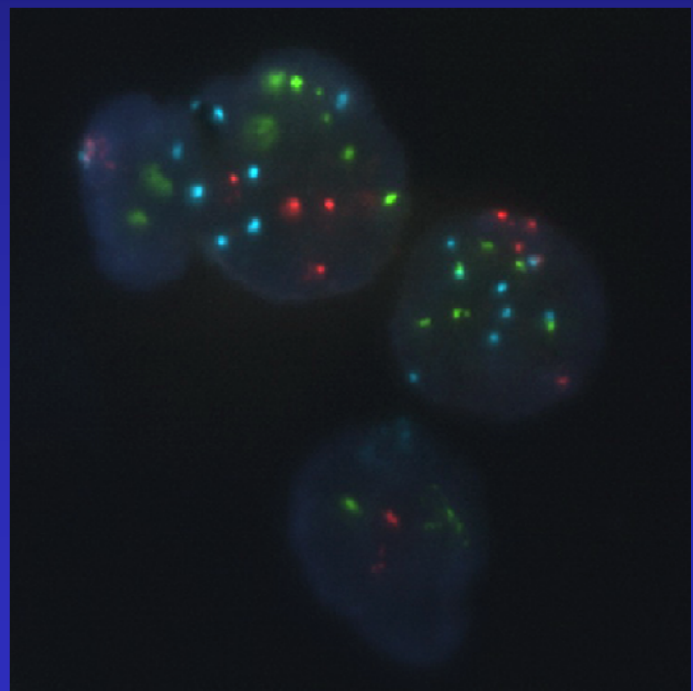
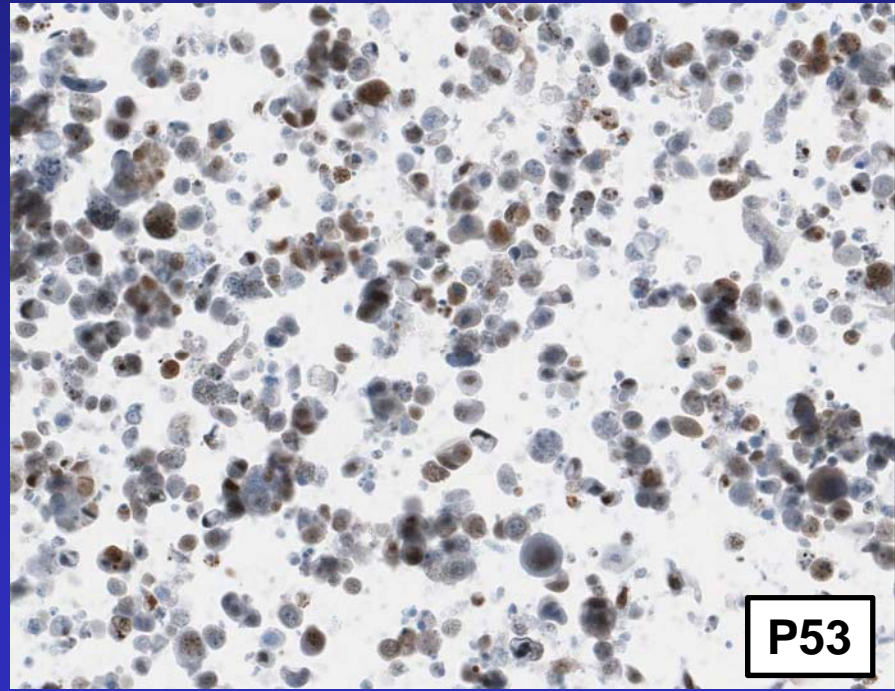
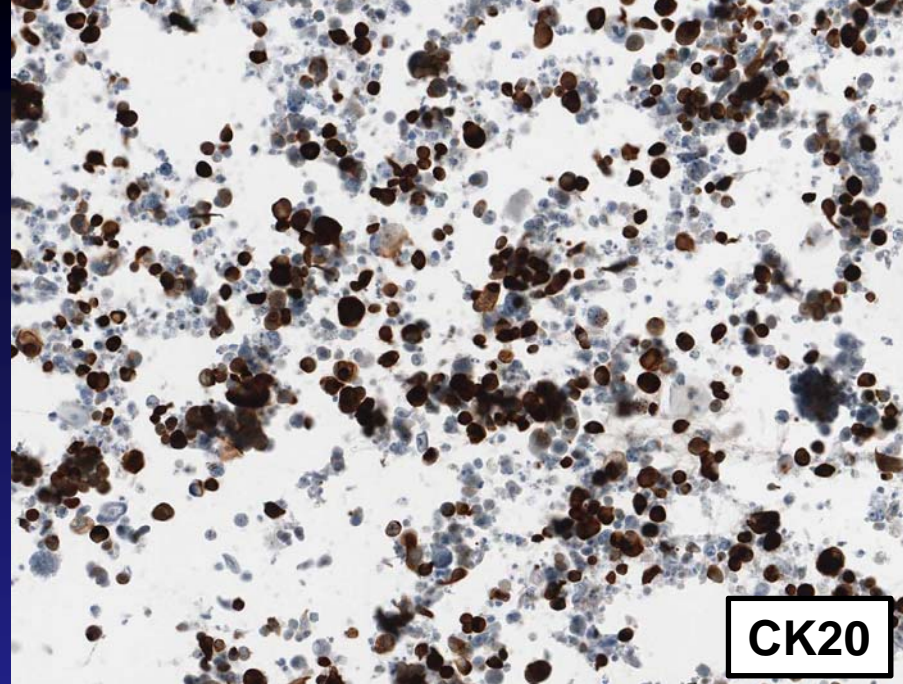
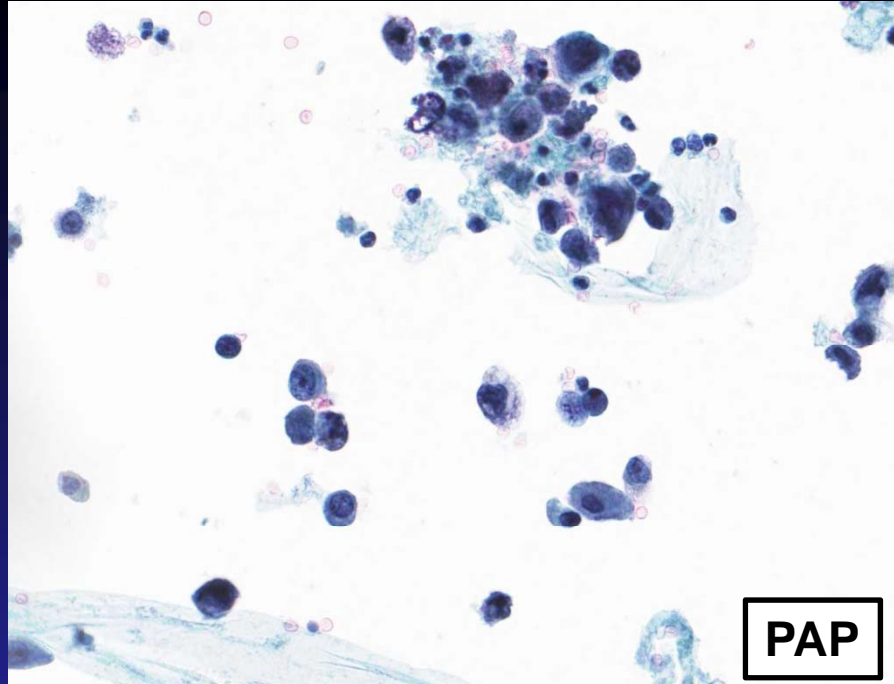


**Urotelio
normale**









Value of multicolour fluorescence in situ hybridisation (UroVysion) in the differential diagnosis of flat urothelial lesions

S Schwarz,¹ M Rechenmacher,¹ T Filbeck,² R Knuechel,³ H Blaszyk,⁴ A Hartmann,¹
G Brockhoff¹

J Clin Pathol 2008;**61**:272–277.

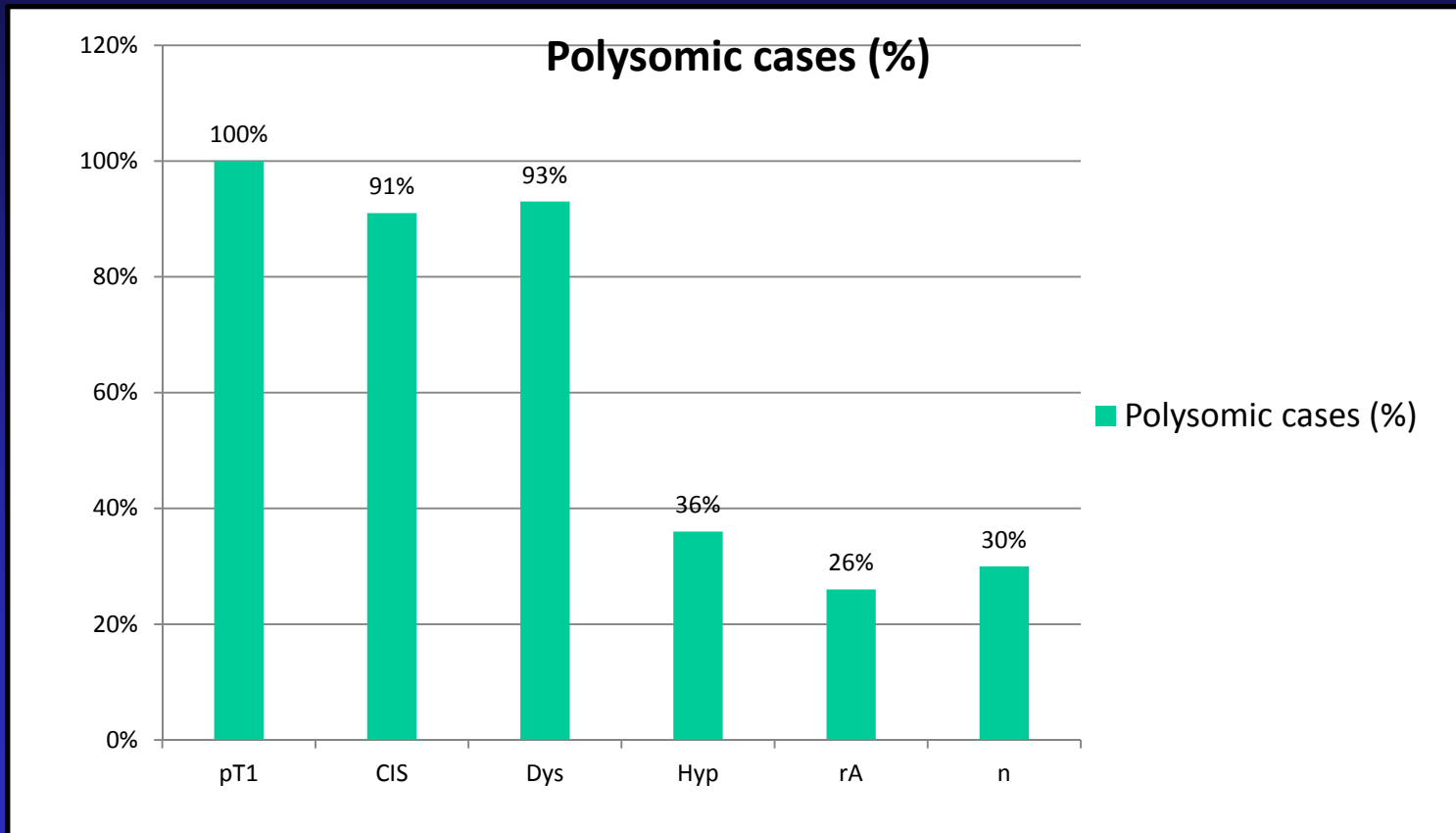
Materiali e Metodi

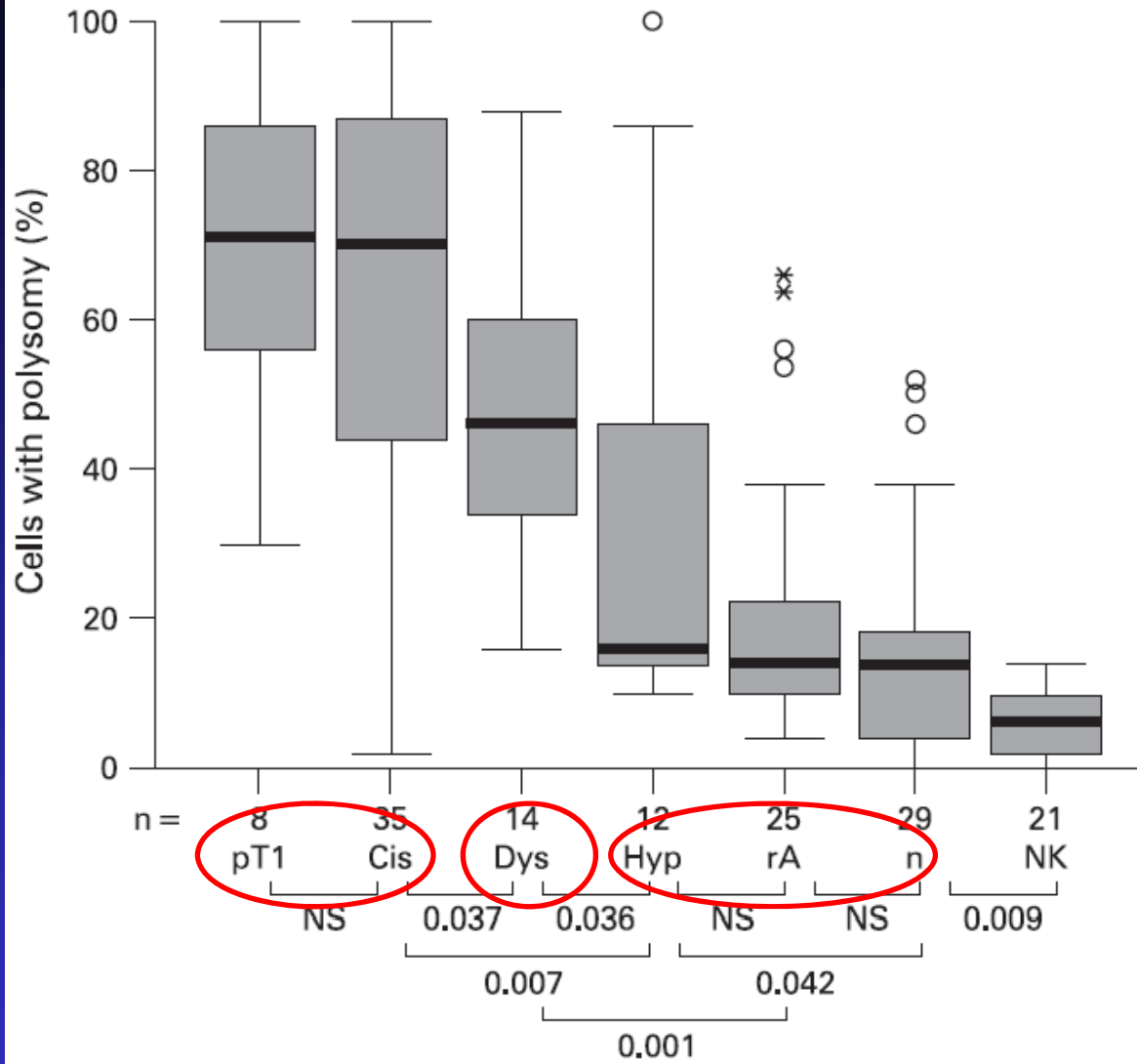
- Prelievi bioptici effettuati in pazienti con neoplasia uroteliale :
 - ✓ Carcinoma uroteliale invasivo
 - ✓ CIS
 - ✓ Displasia uroteliale
 - ✓ Atipia uroteliale reattiva
 - ✓ Urotelio normale
- Controllo: campioni di urotelio pazienti con IPB, negativi per neoplasia.

Materiali e Metodi

- Valutazione di aneuploidia mediante FISH per i cromosomi 3, 7 e 17 (sonde centromeriche) e delezione del locus 9p21 (sonda locus specifica).
- Valutazione di almeno 50 nuclei per caso.
- Definizione di cellula aberrante:
 - ✓ guadagno di almeno una delle tre sonde centromeriche (3, 7, 17)
 - ✓ Perdita di almeno una copia del 9p21
- Definizione di campione polisomico:
 - ✓ > 18% delle cellule polisomiche

Risultati



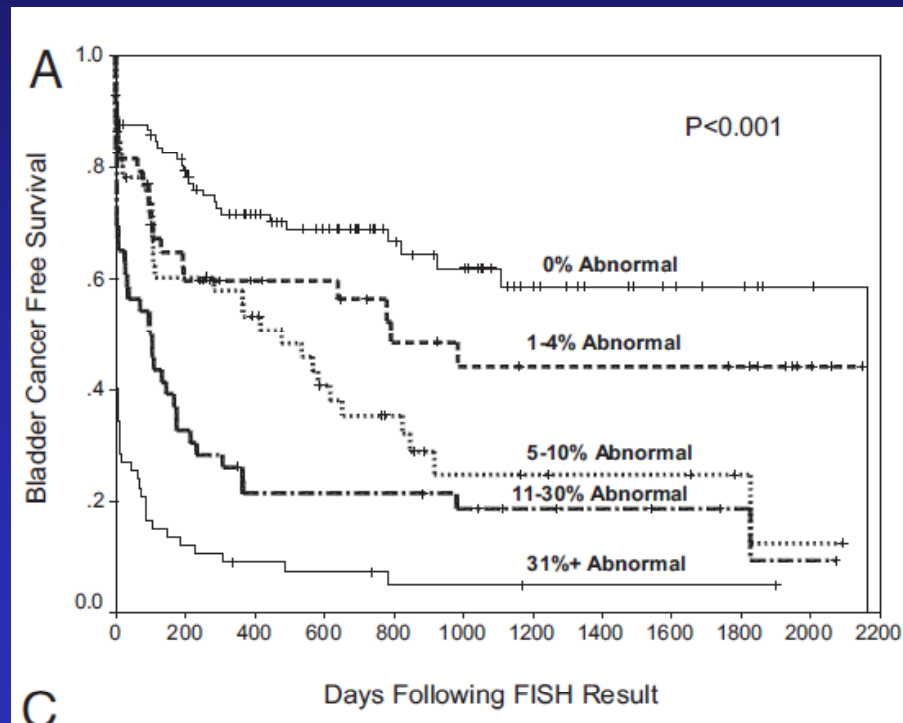


Conclusioni

Take-home messages

- ▶ Fluorescence in situ hybridisation (FISH) using the UroVysion probe kit is useful in the differential diagnosis of carcinoma in situ and urothelial dysplasia, and can aid in distinguishing these lesions from reactive urothelial atypia.
- ▶ A total of 30% of patients with bladder cancer showed at least 20% polysomic cells in histologically normal urothelium.
- ▶ FISH-positive histologically benign bladder biopsies are strongly associated with simultaneous high-grade urothelial lesions.

Quantitative Fluorescence *in Situ* Hybridization and its Ability to Predict Bladder Cancer Recurrence and Progression to Muscle-Invasive Bladder Cancer



Valore anticipatorio del FISH

Dati del follow-up cistoscopico in 66 pazienti con FISH positiva e contemporanea cistoscopia negativa .

FISH (% cellule positive)	Cistoscopia positiva al follow-up (% casi)
1%-4%	29%
5%-10%	39%
11%-30%	64%
>31%	75%

Ruolo della FISH nella diagnostica di lesioni uroteliali rare

Lesioni uroteliali con pattern di crescita invertito

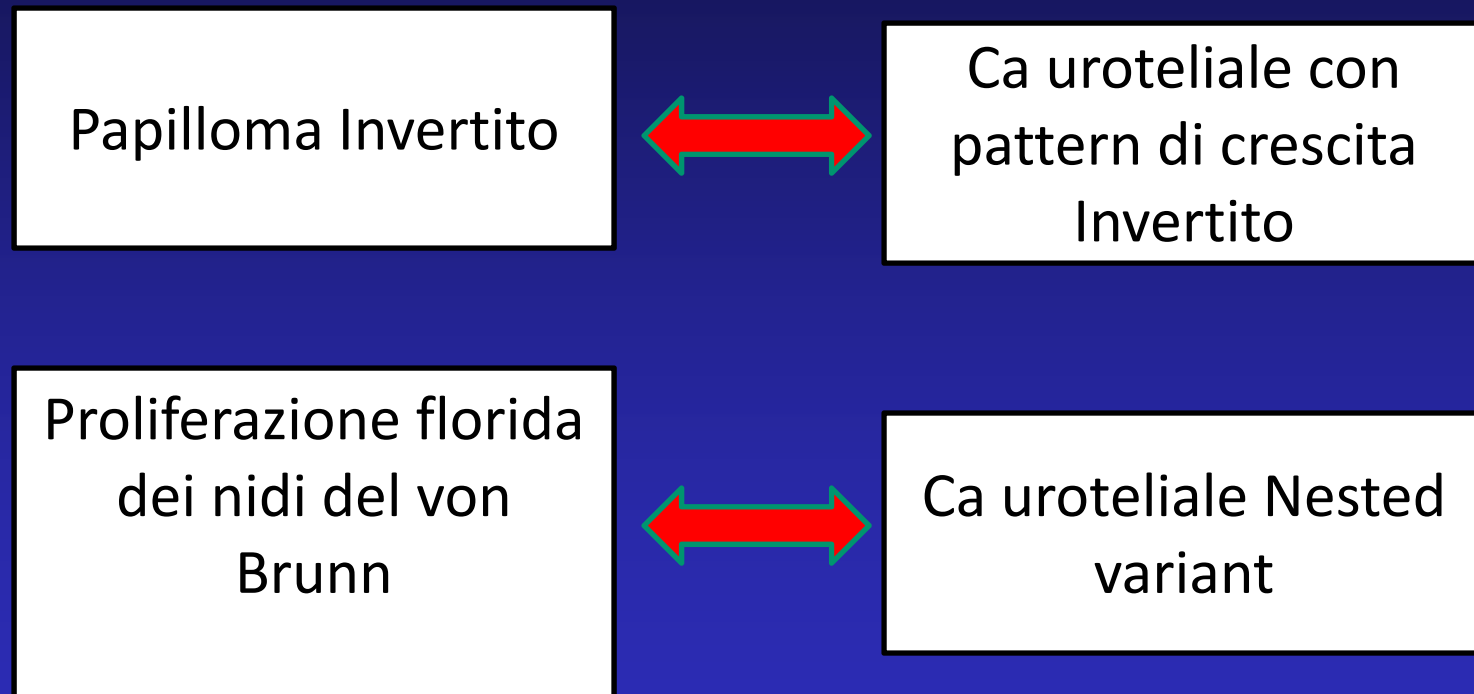
Benigne

- Proliferazione florida dei nidi del von Brunn
- Cistite ghiandolare florida
- Papilloma invertito

Maligne

- Carcinoma papillare con pattern di crescita invertito
- Carcinoma uroteliale nested variant
- Carcinoma verrucoso

Lesioni uroteliali con pattern di crescita invertito

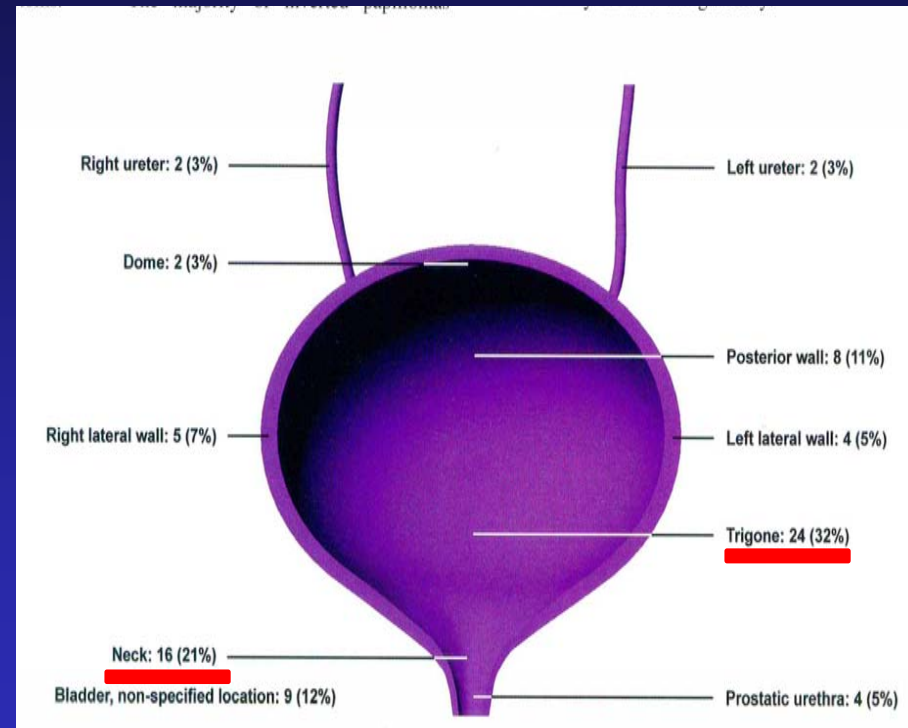


Papilloma invertito

- Polipo adenomatoide, adenoma brunniano, adenoma uroteliale, papilloma uroteliale invertito.
- Meno dell'1% delle neoplasie uroteliali.
- M>F
- Età media: 60 (26-85)
- Sintomi: ematuria, sintomi irritativi

Papilloma invertito

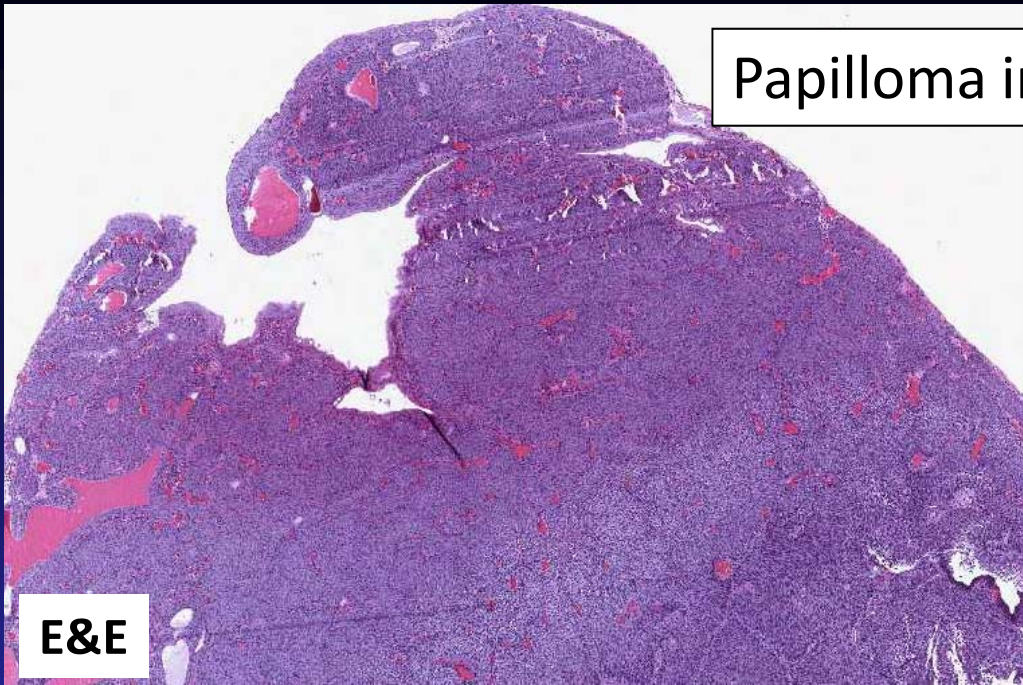
- Lesione sessile o pedunculata a superficie liscia.
- Generalmente singola e con diametro < 1 cm.
- Terapia: TURV
- Follow-up: lesione benigna, raramente recidiva (1/75).



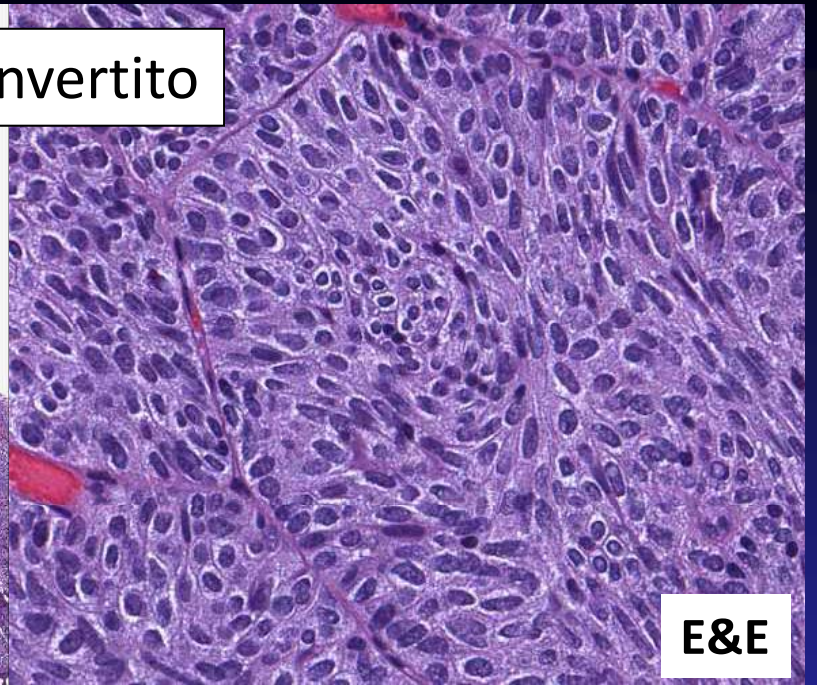
Ca uroteliale con pattern di crescita invertito

- Ca uroteliale con crescita endofitica o simil papilloma invertito
- M>F
- Età media: 65 (33-84)
- Sintomi: ematuria, sintomi irritativi
- Grading: stessi criteri utilizzati per il ca uroteliale classico

Papilloma invertito

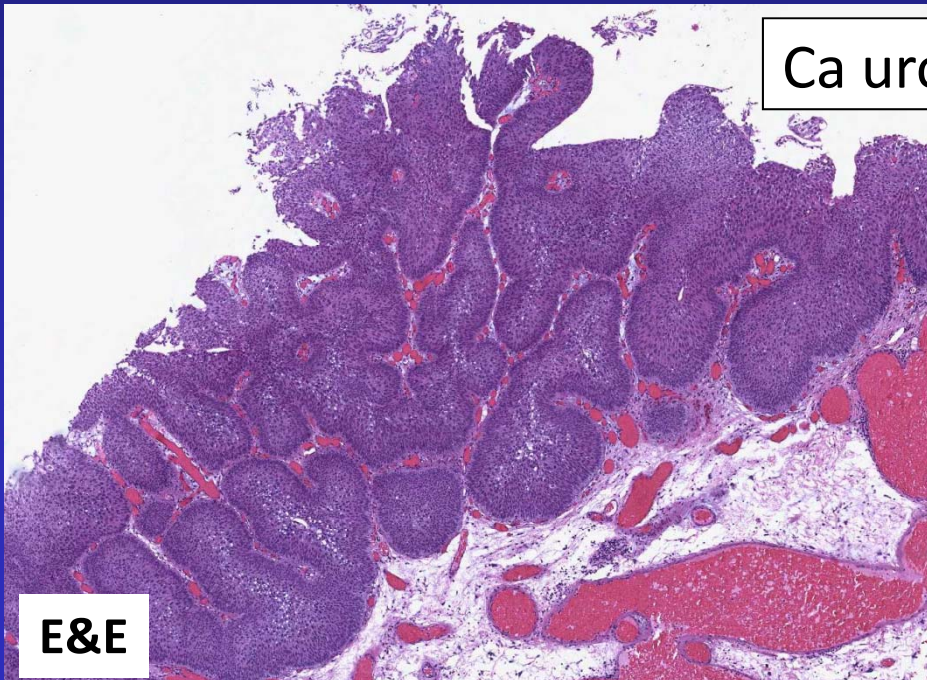


E&E

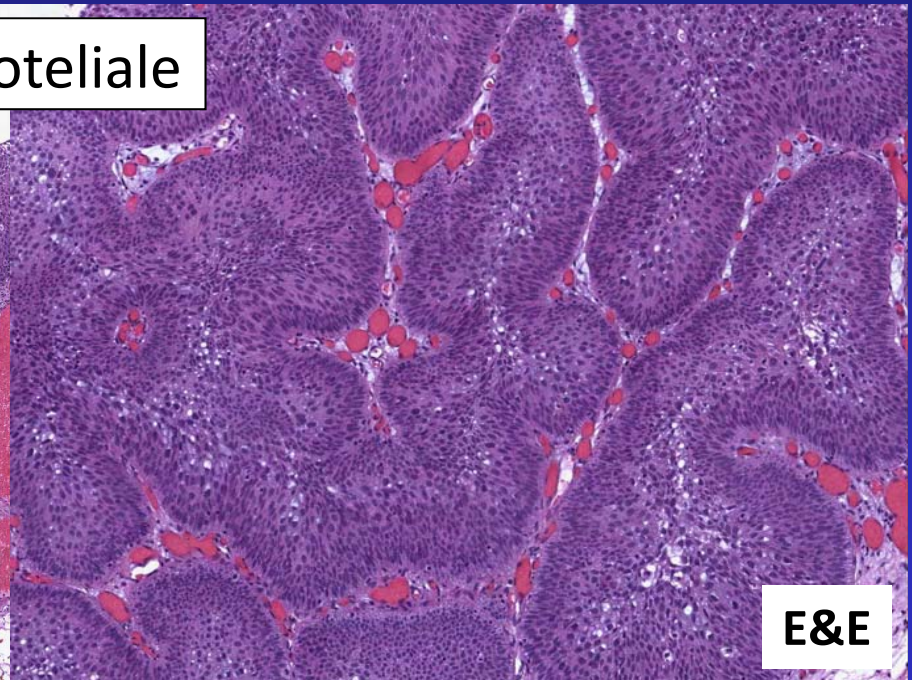


E&E

Ca uroteliale



E&E



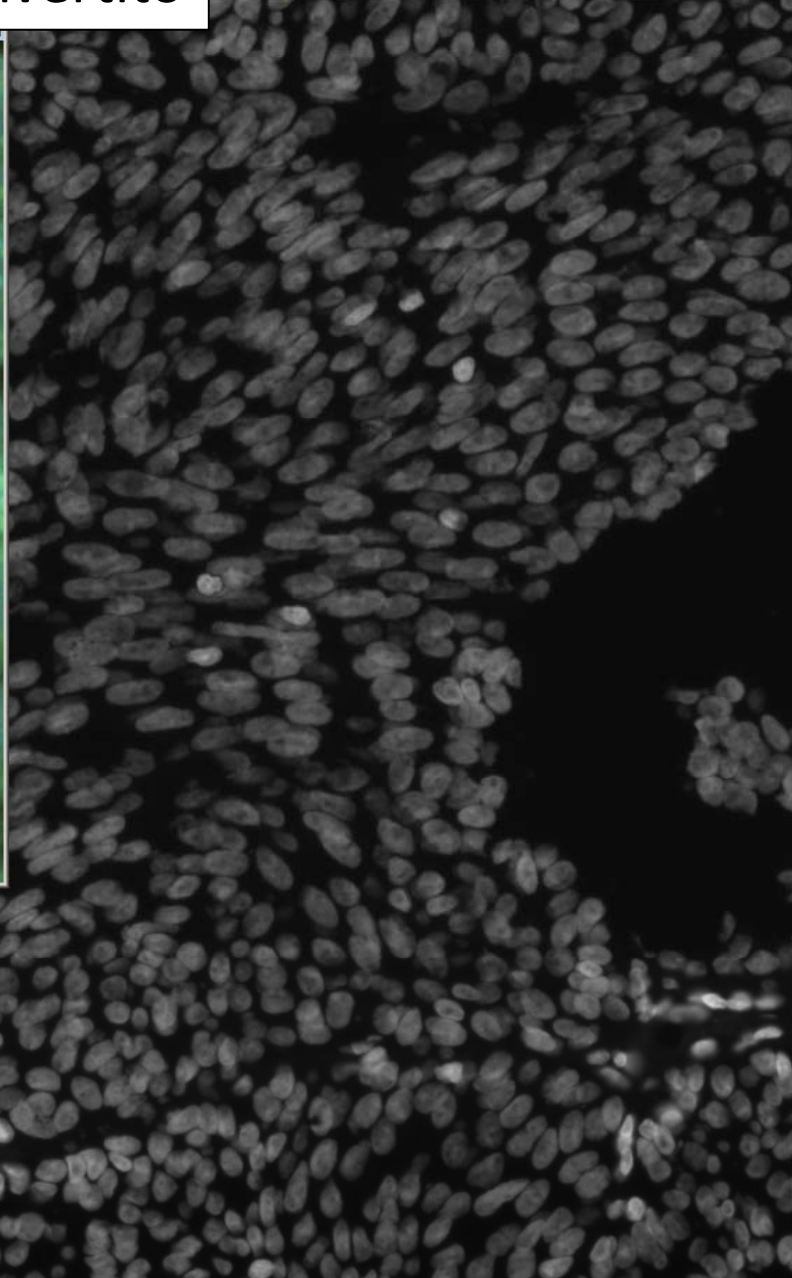
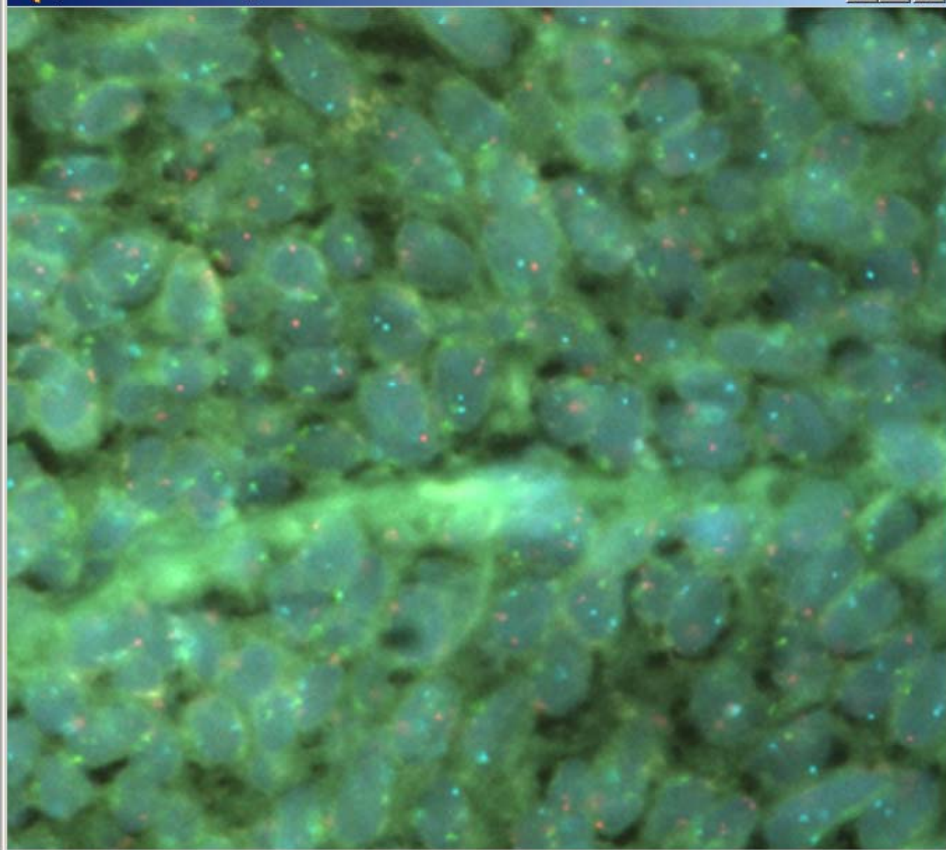
E&E

Papilloma invertito

Nucleus 7 3 17 9p21

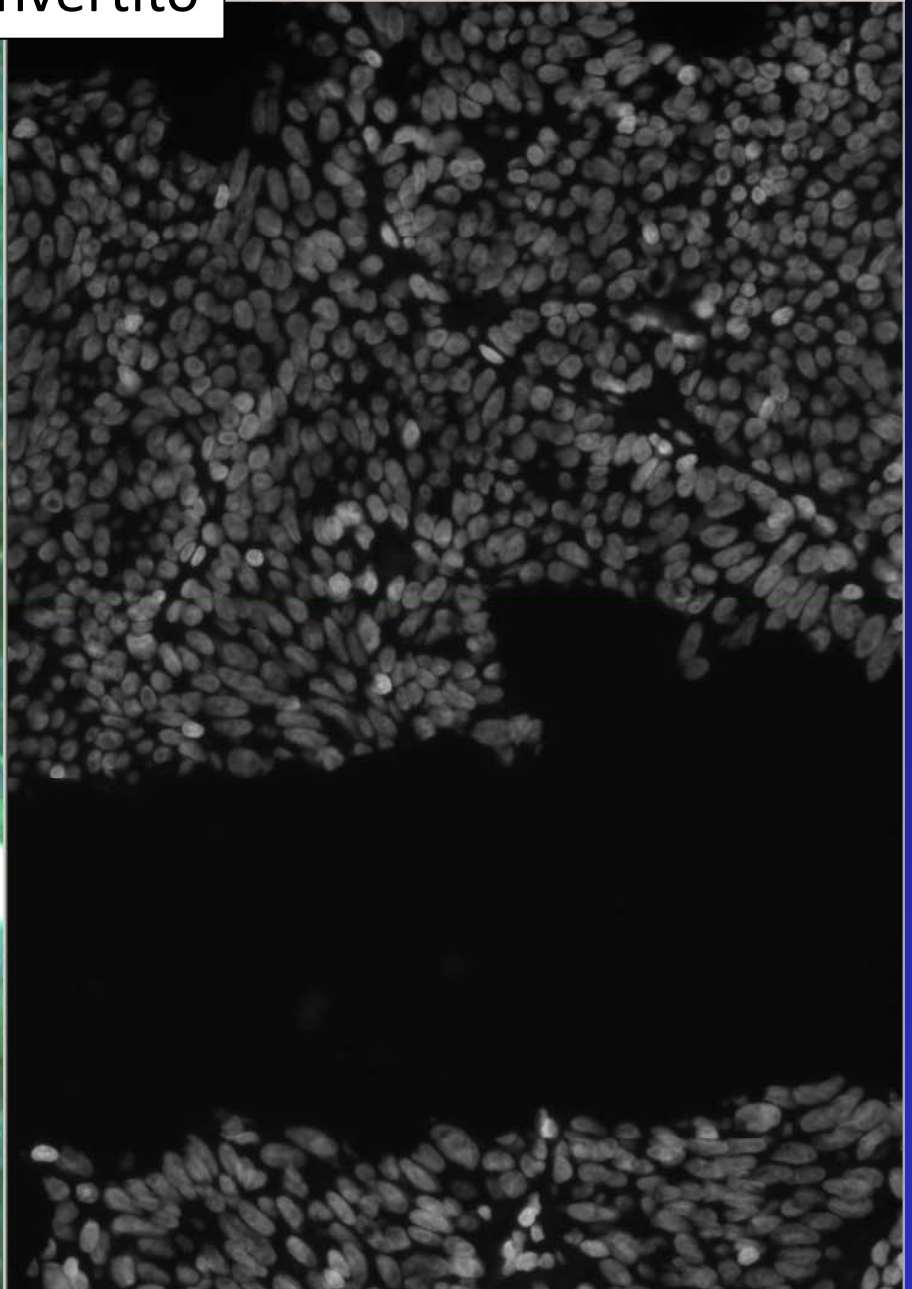
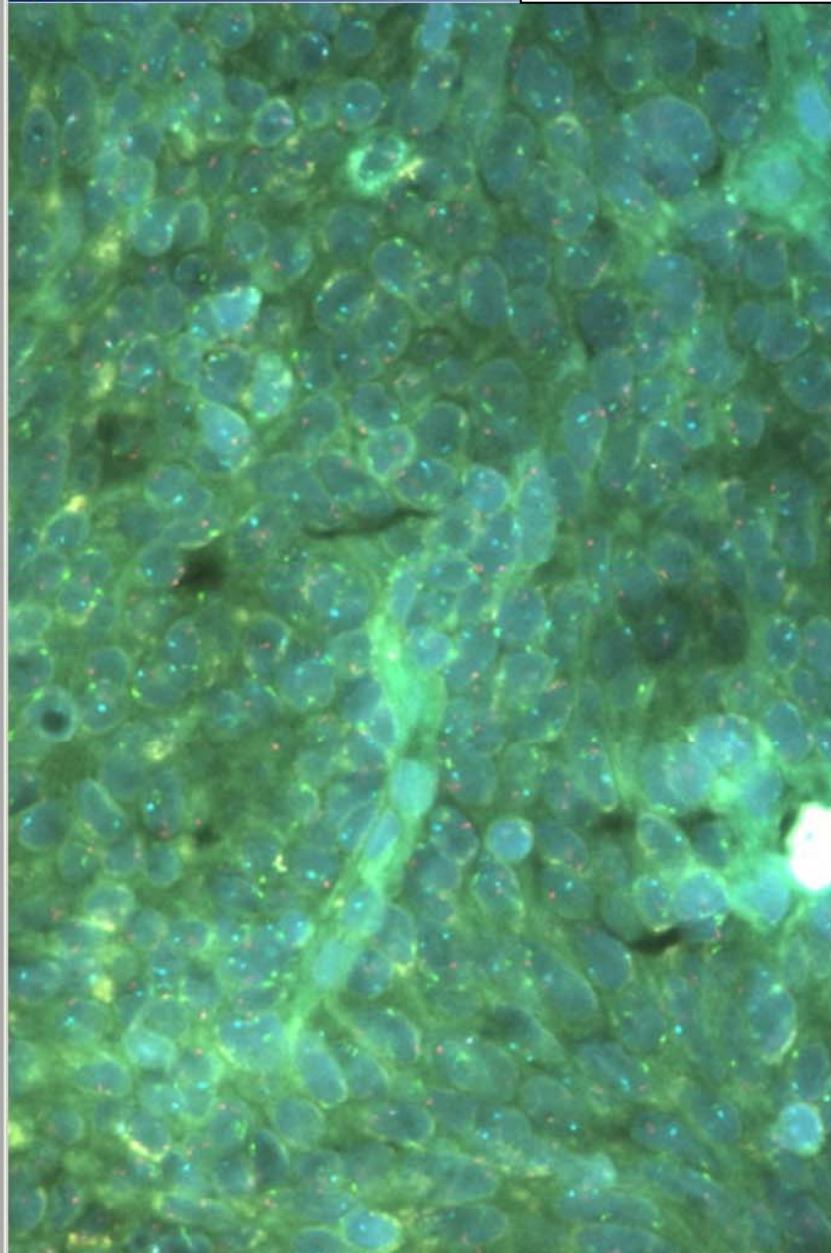
1 Full Size Magnify OFF Hide Targets Show Contours

Up / Down Arrows Change Zoom



Papilloma invertito

Nucleus 7 3 17 9p21
1 Full Size Magnify OFF Show Targets Show Contours
Up / Down Arrows Change Zoom

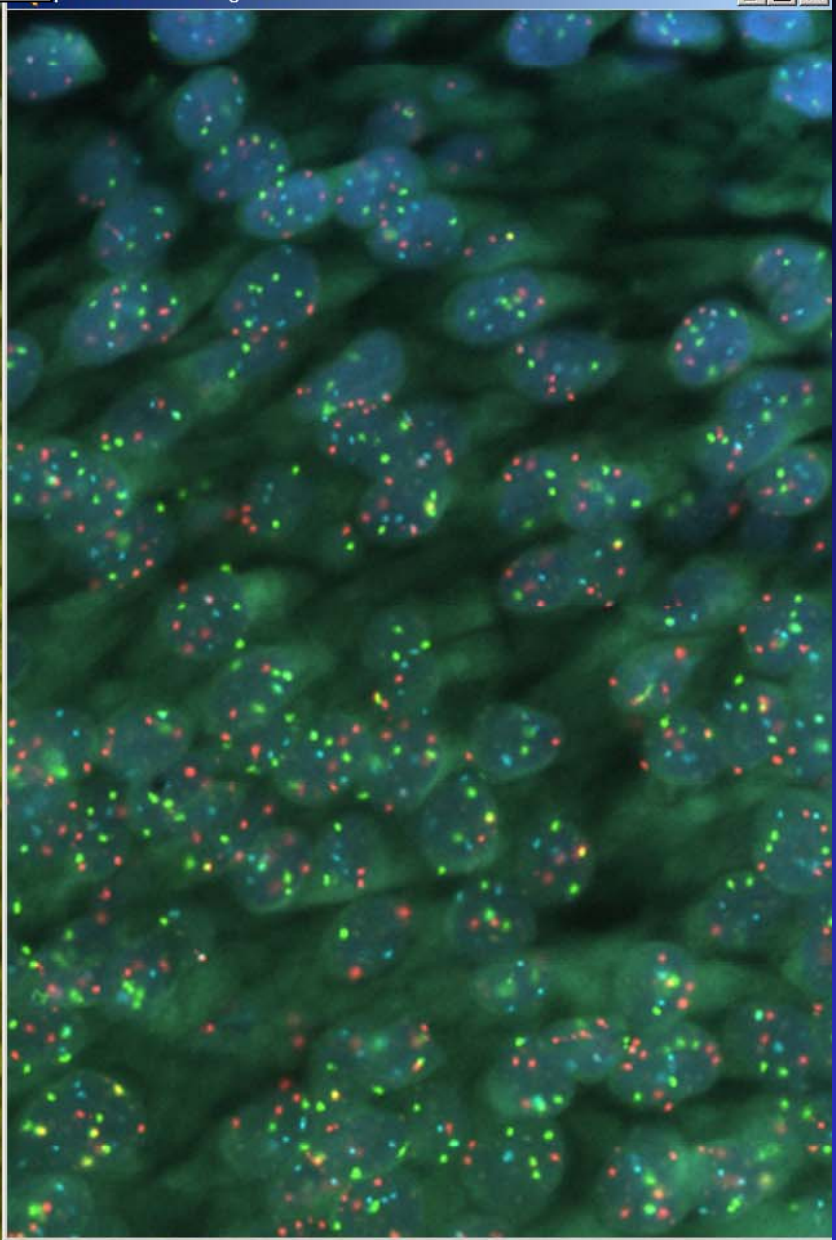
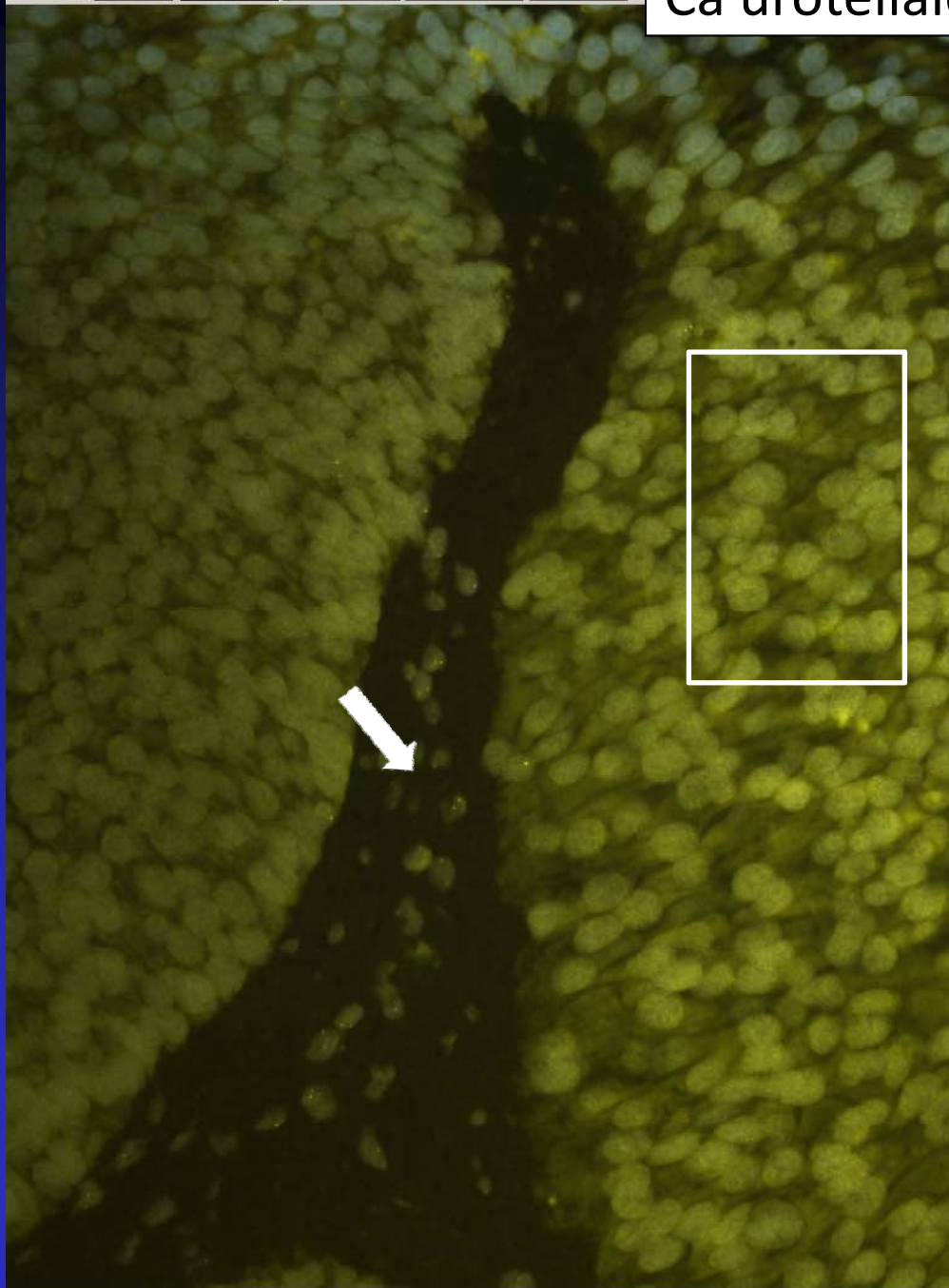


Nucleus 7 3 17 9p21

1 Full Size Magnify OFF Show Targets Show Contours Intensity ON

Ca uroteliale

p / Down Arrows Change Zoom



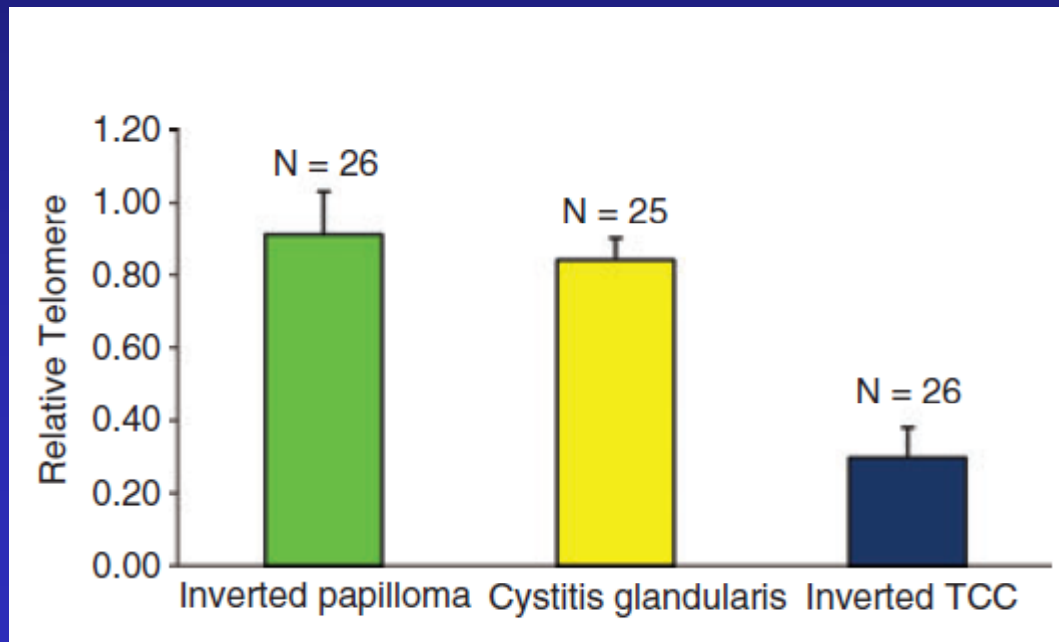
Urothelial Carcinoma With an Inverted Growth Pattern Can be Distinguished From Inverted Papilloma by Fluorescence In Situ Hybridization, Immunohistochemistry, and Morphologic Analysis

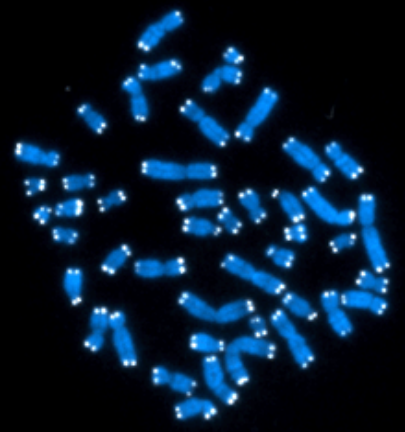
Timothy D. Jones, MD, Shaobo Zhang, MD,* Antonio Lopez-Beltran, MD,† John N. Eble, MD,*
Ming-Tse Sung, MD,§ Gregory T. MacLennan, MD,|| Rodolfo Montironi, MD,¶
Puay-Hoon Tan, MD,# Suqin Zheng, MD,*** Lee Ann Baldrige, MD,* and Liang Cheng, MD*†*

	Inverted-pattern Urothelial Carcinoma	Inverted Papilloma
Cytologic atypia/tumor grade*	Grade 1: 9/29 (31%) Grade 2: 14/29 (48%) Grade 3: 6/29 (21%)	0/15 (0%) with significant cytologic atypia
Coexisting exophytic papillary component	22/29 (76%)	0/15 (0%)
Coexisting flat urothelial dysplasia/CIS	0/29 (0%)	0/15 (0%)
Stromal invasion	12/29 (41%)	0/15 (0%)
Peripheral palisading	13/29 (45%)	15/15 (100%)
Mitotic activity		
< 1/10 HPF	5/29 (17%)	12/15 (80%)
1 to 5/10 HPF	16/29 (55%)	3/15 (20%)
5 to 15/10 HPF	5/29 (17%)	0/15 (0%)
> 15/10 HPF	3/29 (10%)	0/15 (0%)
Ki-67 immunoreactivity	19/29 (66%) [†]	0/15 (0%)
P53 immunoreactivity	17/29 (59%) [‡]	1/15 (7%)
CK20 immunoreactivity	17/29 (59%) [§]	0/15 (0%)
UroVysion FISH positivity	21/29 (72%)	0/15 (0%)

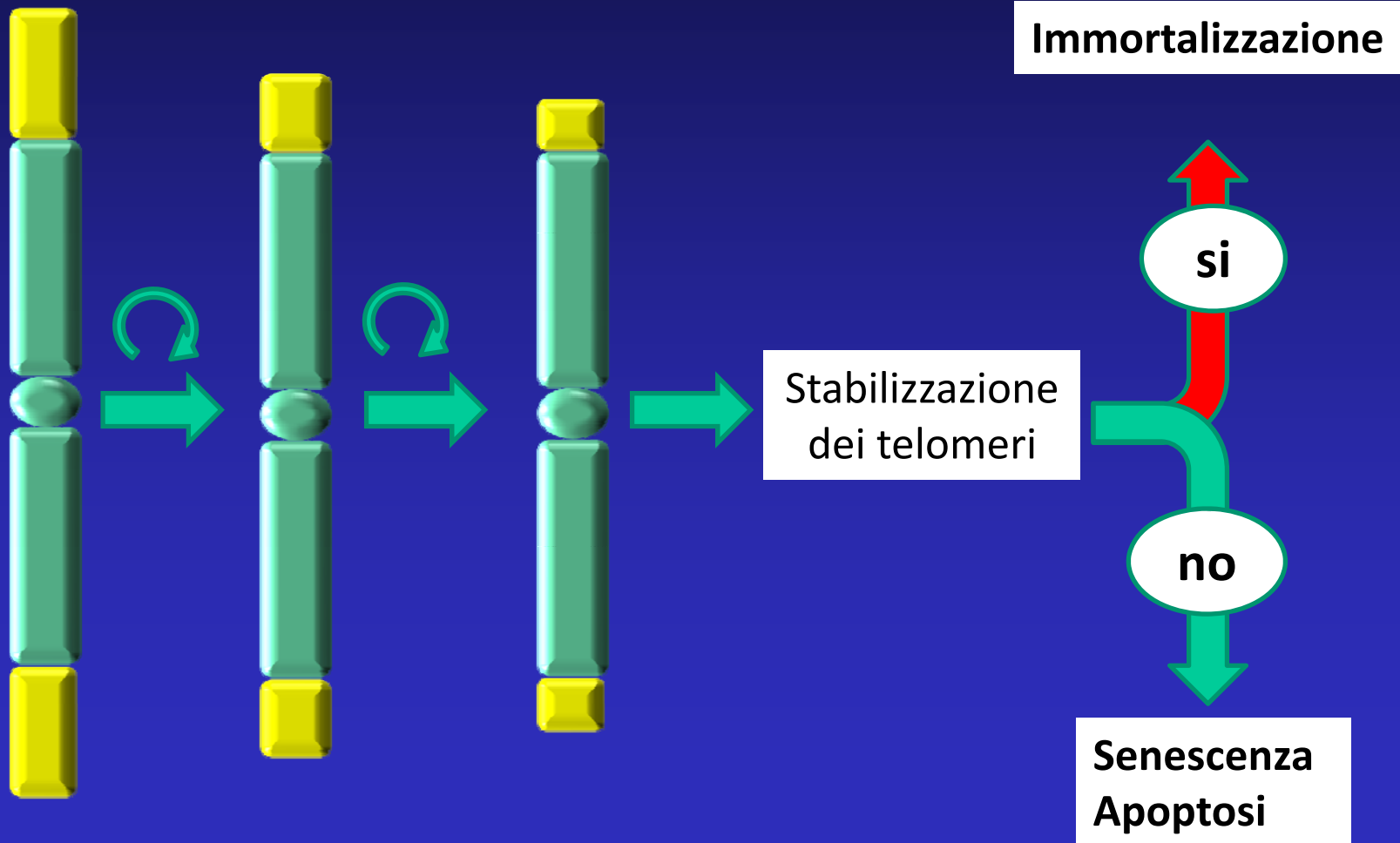
Telomere shortening distinguishes inverted urothelial neoplasms

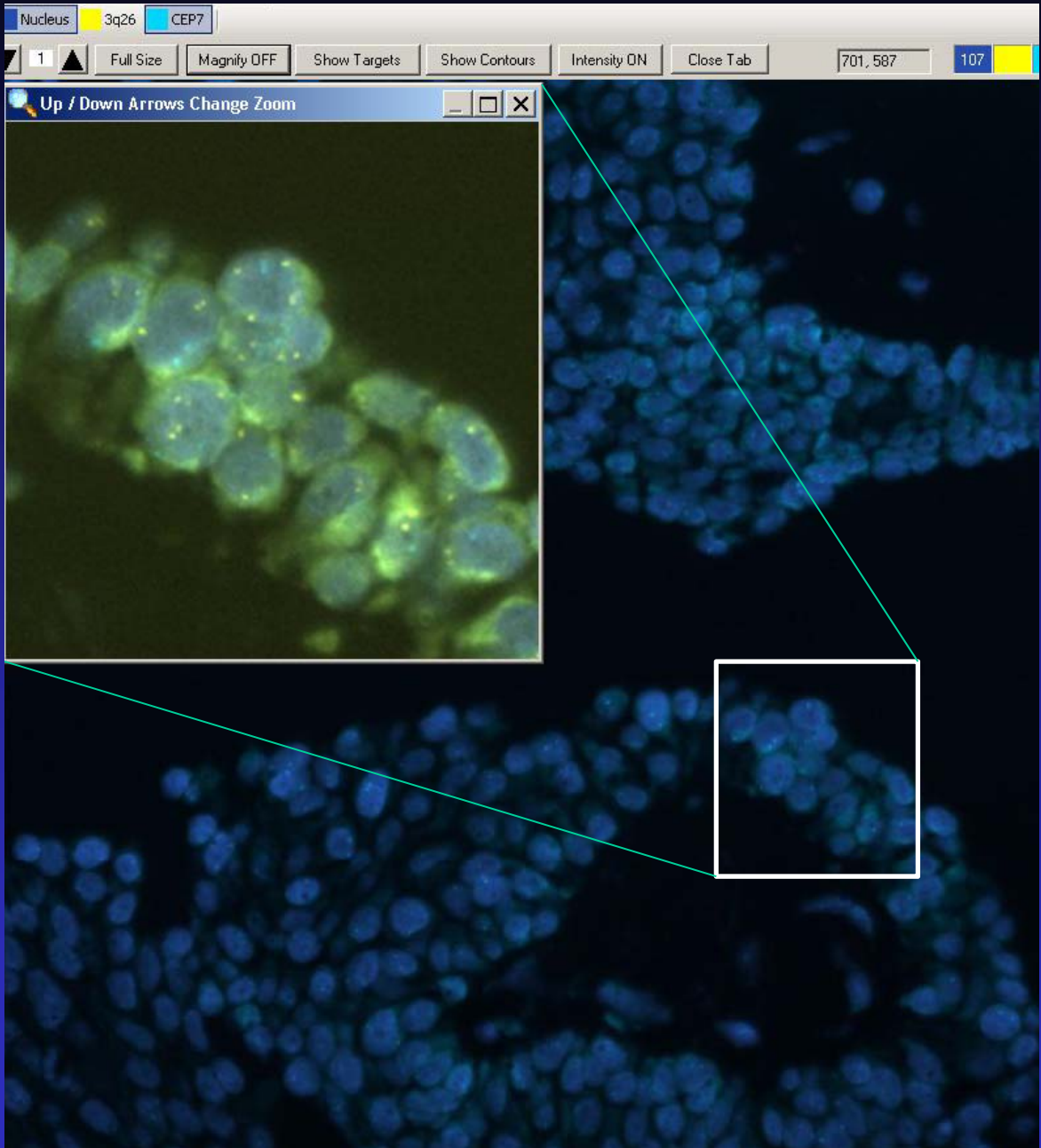
Sean R Williamson,¹ Shaobo Zhang,¹ Antonio Lopez-Beltran,² Rodolfo Montironi,³ Mingsheng Wang¹ & Liang Cheng^{1,4}





Telomeri e proliferazione cellulare

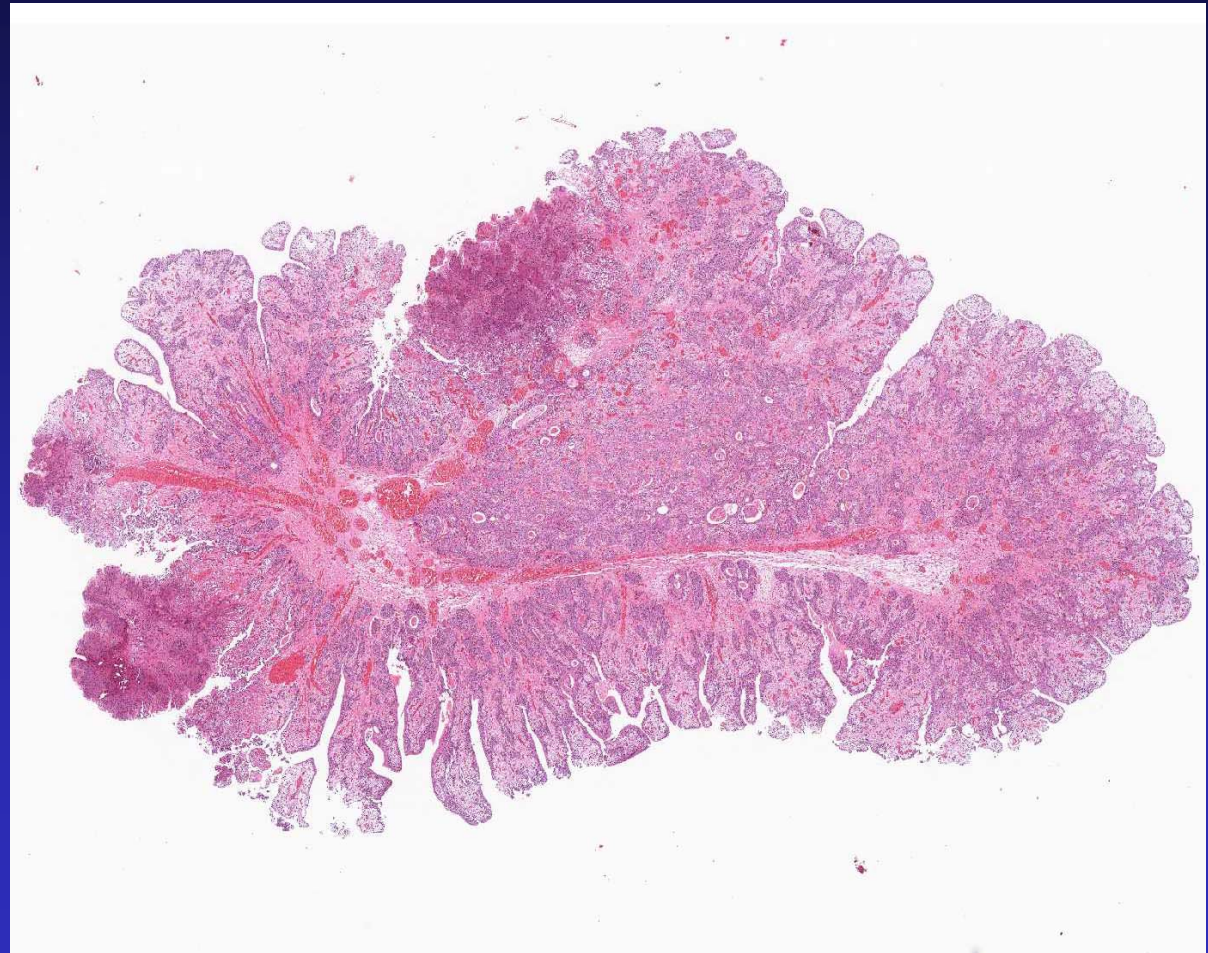




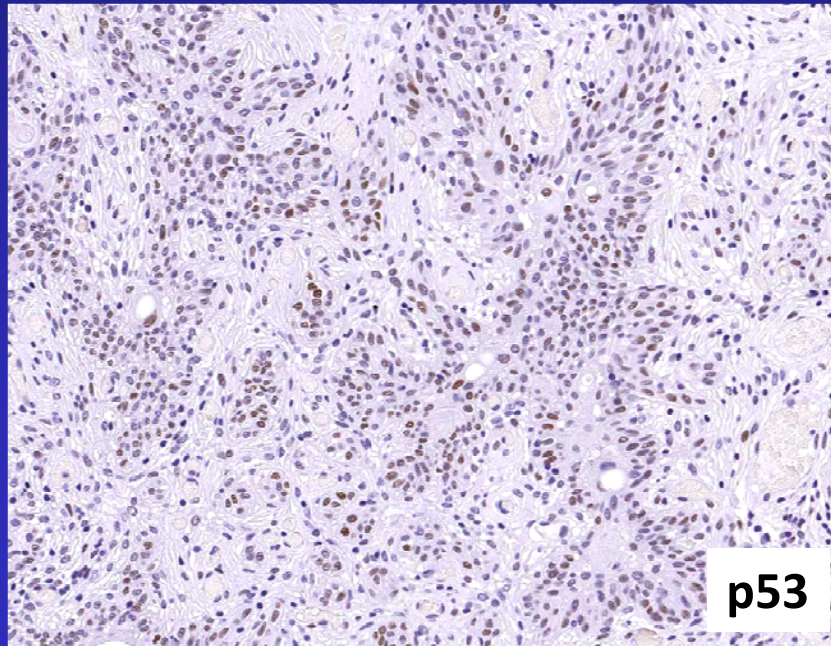
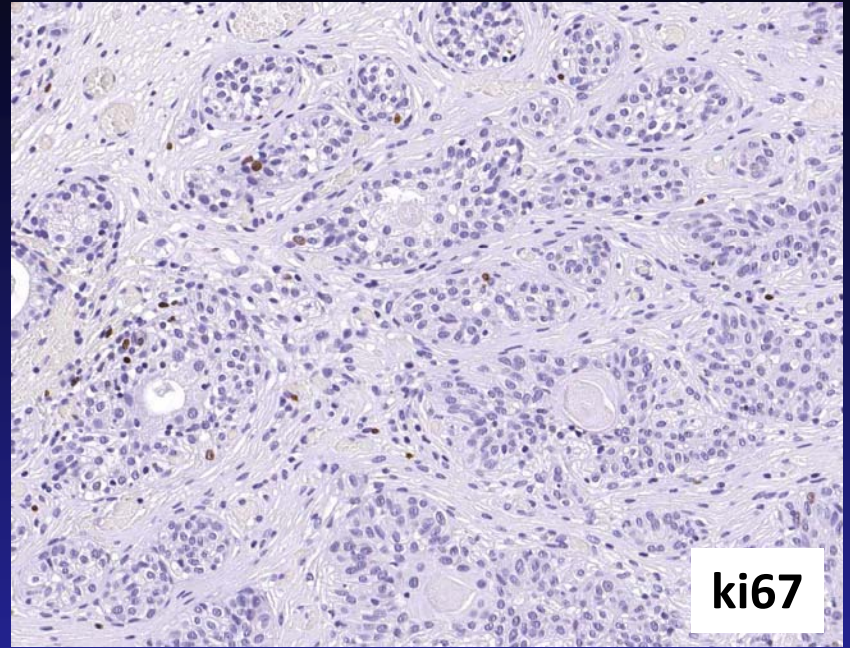
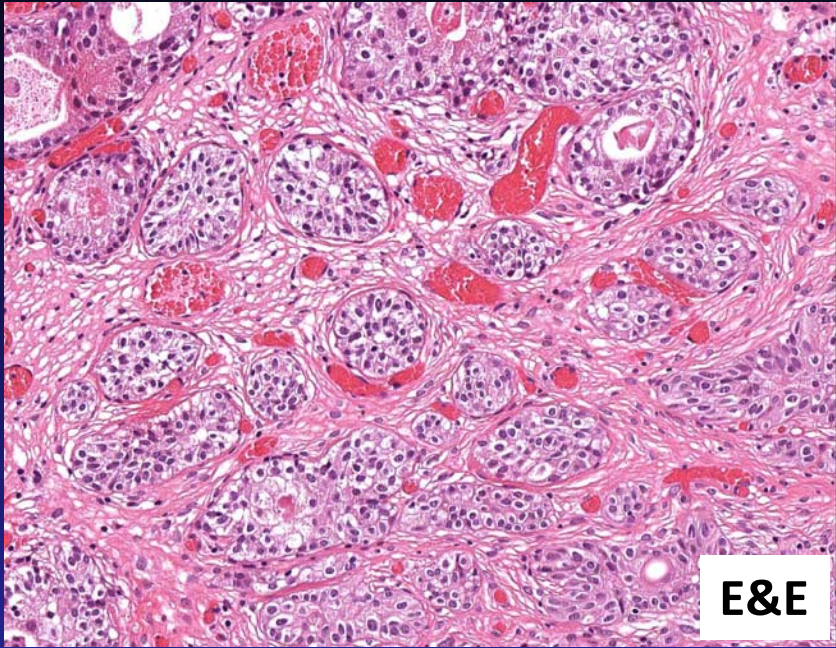
Caso clinico

Paziente: F 69

Tipo di intervento: TURV



Cortesia della dr.ssa Anna Coci

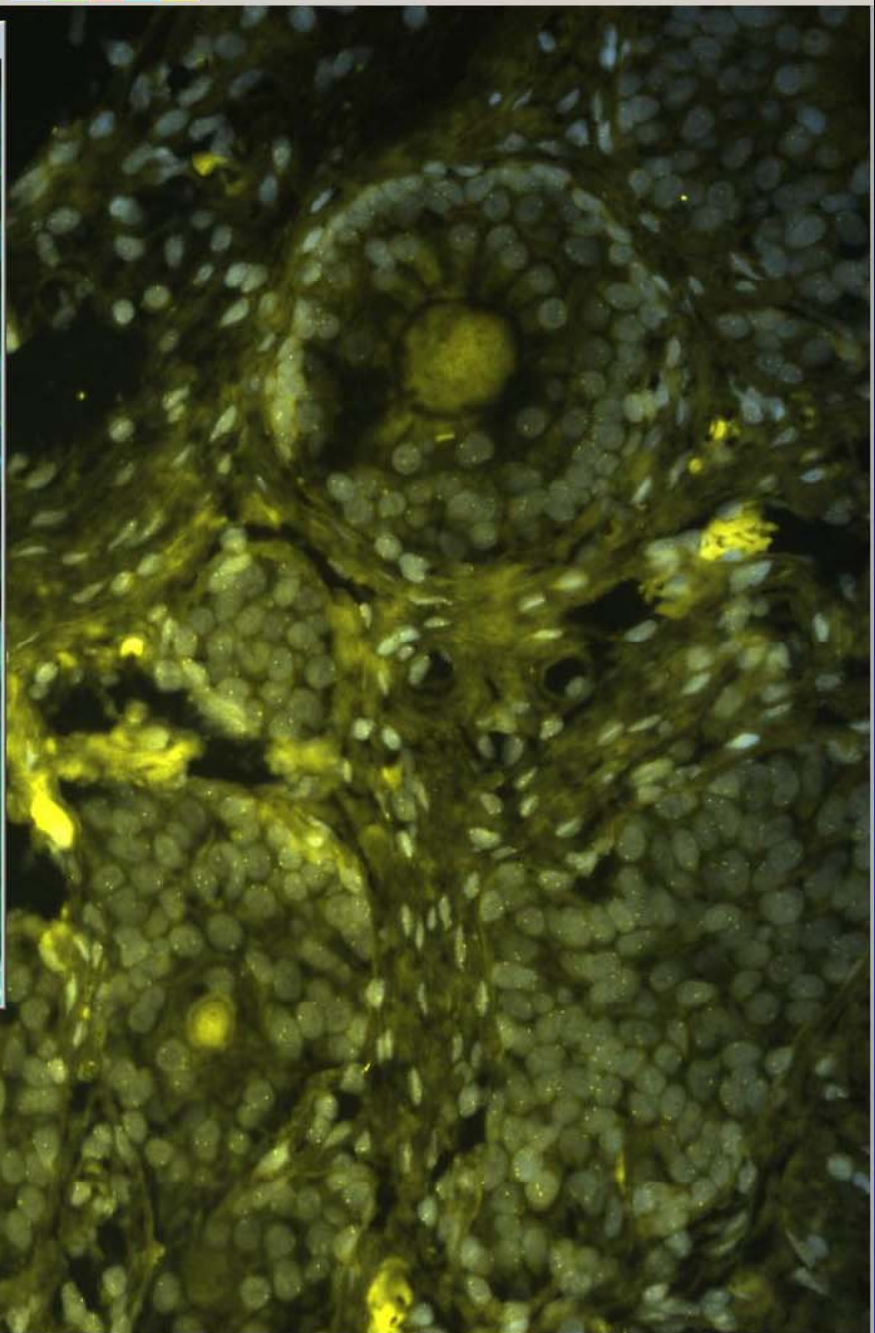
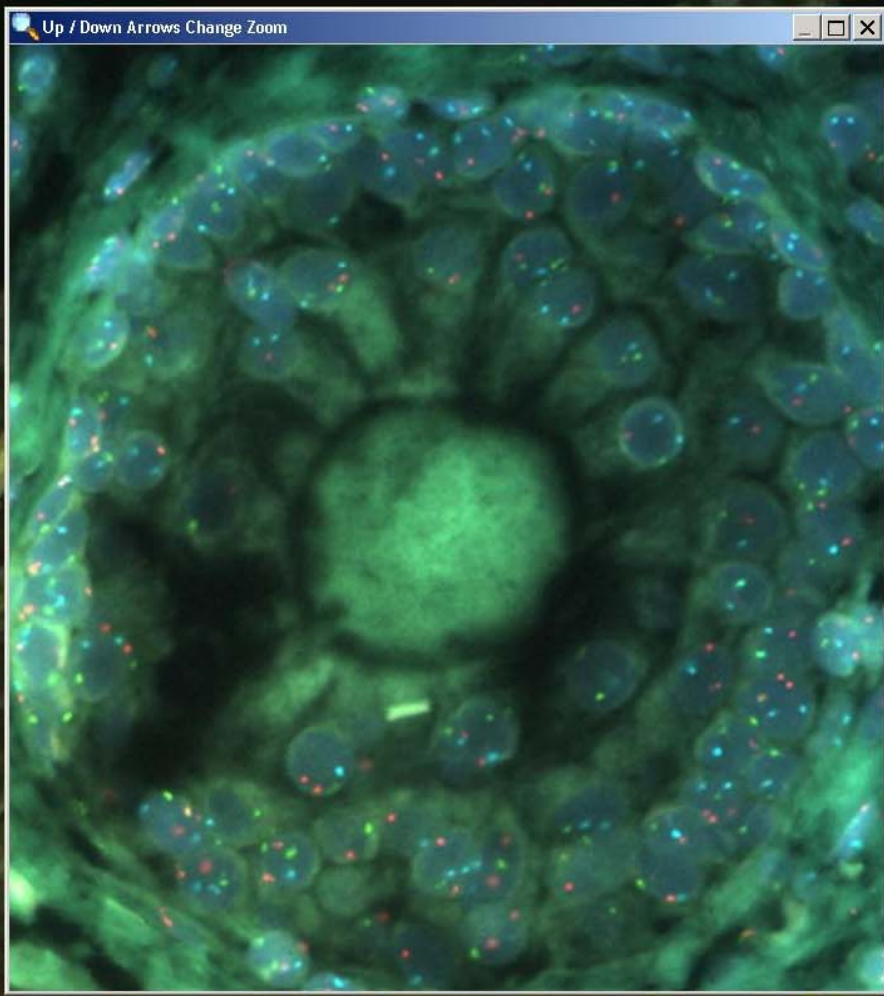


Caso clinico

diagnosi differenziale

- Carcinoma uroteliale, nested variant.
- Lesione reattiva con iperplasia dei nidi di von Brunn





Caso clinico

Diagnosi

Lesione reattiva con iperplasia dei nidi di
von Brunn