

Pathologe 2021 · 42:310–318
<https://doi.org/10.1007/s00292-020-00888-4>
 Angenommen: 7. Dezember 2020
 Online publiziert: 4. Januar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Redaktion

H. Baba, Essen
 K. W. Schmid, Essen



Oliver Hommerding¹ · Yves Allory² · Pedram Argani³ · Tarek A. Bismar⁴ · Lukas Bubendorf⁵ · Sofía Canete-Portillo⁶ · Alcides Chau⁷ · Ying-Bei Chen⁸ · Liang Cheng⁹ · Antonio L. Cubilla¹⁰ · Lars Egevad¹¹ · Anthony J. Gill^{12,28,29} · David J. Grignon¹³ · Arndt Hartmann¹⁴ · Ondrej Hes¹⁵ · Muhammad T. Idrees¹⁶ · Chia-Sui Kao¹⁷ · Margaret A. Knowles¹⁸ · Leendert H. J. Looijenga¹⁹ · Tamara L. Lotan²⁰ · Colin C. Pritchard²¹ · Mark A. Rubin²² · Scott A. Tomlins²³ · Theodorus H. Van der Kwast²⁴ · Elsa F. Velazquez²⁵ · Joshua I. Warrick²⁶ · Sean R. Williamson^{27,30} · Glen Kristiansen¹

¹ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ² Department of Pathology, Institut Curie, Saint-Cloud, Frankreich; ³ Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA; ⁴ Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Calgary Cumming School of Medicine and Alberta Public Labs, Calgary, Kanada; ⁵ Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz; ⁶ Pathology and Research Institute, National University of Asuncion, Asunción, Paraguay; ⁷ Department of Scientific Research, Norte University, Asunción, Paraguay; ⁸ Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ⁹ Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA; ¹⁰ Pathology and Research Institute and Medical Sciences of National University of Asuncion, Asunción, Paraguay; ¹¹ Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; ¹² Department of Anatomical Pathology, NSW Health Pathology, Sidney, Australien; ¹³ Department of Pathology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA; ¹⁴ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ¹⁵ Medical Faculty and Charles University Hospital Plzen, Charles University, Pilsen, Tschechien; ¹⁶ Pathology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA; ¹⁷ Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, USA; ¹⁸ Division of Molecular Medicine, Leeds Institute of Molecular Research at St James's, St James's University Hospital, Leeds, Großbritannien; ¹⁹ Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Niederlande; ²⁰ Departments of Pathology, Oncology and Urology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA; ²¹ Department of Laboratory Medicine, University of Washington, Seattle, USA; ²² Department for Biomedical Research, University of Bern and Bern Center for Precision Medicine, Bern, Schweiz; ²³ Department of Pathology, Urology and Rogel Cancer Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA; ²⁴ Laboratory Medicine Program, University Health Network; Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, Kanada; ²⁵ Inform Diagnostics and Tufts University, Boston, USA; ²⁶ Department of Pathology, Penn State College of Medicine, Hershey, USA; ²⁷ Department of Pathology and Laboratory Medicine and Henry Ford Cancer Institute, Henry Ford Health System, Detroit, USA; ²⁸ Cancer Diagnosis and Pathology Research Group, Kolling Institute of Medical Research, Royal North Shore Hospital, St. Leonards, Australien; ²⁹ Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australien; ³⁰ Department of Pathology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, USA

Molekularpathologie bei urologischen Tumoren

Empfehlungen der Konsenskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Urothelkarzinom (ISUP) 2019

Urothelkarzinom

Molekulare Subtypisierung, *TERT*- und *FGFR3*-Alterationen

Basierend auf der Expression von „luminalen/urothelialen“ und „basalen/squamösen“ Markern, der inflammatorischen Aktivierung und der Aktivität

des Zellzyklus wurden in einer Konsensusklassifikation kürzlich 6 molekulare Subtypen des Urothelkarzinoms („luminal-papillär“, „luminal nicht spezifiziert“, „luminal instabil“, „stromareich“, „basal-squamös“ und „neuroendokrin-ähnlich“) definiert [37]. Der Großteil der muskelinvasiven Urothelkarzinome kann so entweder dem „luminalen“ oder

dem „basal-squamösen“ Subtyp zugeordnet werden. Nur ein kleiner Teil wird aufgrund der Expression von neuroendokrinen Genen dem „neuroendokrin-ähnlichen“ Subtypen zugeordnet. „Luminal-papilläre“ Subtypen zeigen das längste (60% nach 5 Jahren) und „neuroendokrin-ähnliche“ Subtypen das kürzeste Gesamtüberleben (15% nach

5 Jahren) [57]. Die Datenlage bezüglich einer prädiktiven Wertigkeit der molekularen Subtypen im Hinblick auf das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie ist jedoch kontrovers und wurde an anderer Stelle in dieser Zeitung ausführlich diskutiert [55, 64, 66]. Zudem bestehen hohe technische Anforderungen bei Fehlen von etablierten immunhistochemischen Surrogatmarkerpanels, sodass die molekulare Subtypisierung noch keinen Eingang in die gegenwärtige Routinediagnostik gefunden hat.

Mutationen im Promotor des *TERT*-Gens, welches für eine katalytische Untereinheit der Telomerase codiert, kommen in etwa 60–80% aller Urothelkarzinome vor und stellen eine frühe genetische Aberration in der Karzinogenese dar [38]. In benignen Läsionen wie reaktiven Urothelläsionen oder dem invertierten Papillom sind *TERT*-Mutationen nur sehr selten nachweisbar, so dass eine Mutationsanalyse in schwierigen Fällen hilfreich sein kann [32, 79].

Vor kurzem wurde in den USA der *FGFR*-Inhibitor Erdafitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen [71]. Als Voraussetzung müssen spezifische *FGFR3*- oder *FGFR2*-Alterationen nachgewiesen sein und ein Progress unter oder nach platinhaltiger Chemotherapie vorliegen. Parallel wurde eine Companion-diagnostic-Testung zur Detektion der *FGFR3*- oder *FGFR2*-Alterationen zugelassen [71]. *FGFR3*-Mutationen oder Translokationen finden sich in etwa 15% der muskelinvasiven Urothelkarzinome, deutlich häufiger sind sie jedoch in den nichtinvasiven papillären Karzinomen (75%) [57]. *FGFR3*-Alterationen sind bei nichtmuskelinvasiven Urothelkarzinomen mit einer geringeren Progressionsrate zum muskelinvasiven Urothelkarzinom und einer besseren Prognose assoziiert [74]. Es bestand Konsens, dass derzeit eine Integration des *FGFR3*-Status in die Tumorgraduierung oder die klinische Entscheidungsfindung verfrüht wäre. Eine Zulassung von Erdafitinib in Deutschland besteht zum aktuellen Zeitpunkt nicht (Stand Oktober 2020).

Molekulare Biomarker in der Urinzytologie und Liquid-Biopsy-Diagnostik

Während für die Detektion eines High-grade-Urothelkarzinoms und eines Carcinoma in situ in der Urinzytologie eine hohe Sensitivität besteht, schließt ein negativer Befund ein Low-grade-Urothelkarzinom nicht aus. Vorteile uringebundener Biomarker liegen in der Erhöhung der Sensitivität für die Detektion von High-grade- und Low-grade-Urothelkarzinomen [31]. Erstere zeigen typische chromosomale Aberrationen wie Aneuploidien für die Chromosomen 3, 7, 17 sowie einen Verlust von 9p21, welche mittels FISH-Diagnostik nachgewiesen werden können (UroVysion-Test, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) [15]. Für den molekularen Nachweis von Low-grade-Urothelkarzinomen können häufige und typische Genmutationen wie *TERT*- oder *FGFR3*-Mutationen herangezogen werden [11]. In der Nachsorge bestünde bei höherer Sensitivität der molekularpathologischen Untersuchungen das Szenario eines rein molekularen Rezidivs im Urin ohne Nachweis einer positiven Zytologie („antizipatorisch positiv“). Derzeit wird aber eine routinemäßige Bestimmung uringebundener molekularer Biomarker in der Nachsorge nicht empfohlen.

Es gibt auch Fortschritte auf dem Gebiet der sog. Liquid-Biopsy-Diagnostik beim Urothelkarzinom. Der Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) im Blut von Patienten mit Urothelkarzinom korreliert mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf [8]. Dasselbe gilt für den Nachweis zirkulierender TumordNA (ctcDNA) [20]. Daneben könnte zukünftig eine *FGFR*-Mutationsanalyse als Voraussetzung für eine Therapie mit Erdafitinib an ctcDNA durchgeführt werden. Trotz dieser vielversprechenden Entwicklungen bleibt die Liquid-Biopsy-Diagnostik vorerst auf Studien begrenzt.

Seltene Histologische Varianten des Urothelkarzinom

Die Diagnose seltenerer histologischer Subtypen (mikropapilläres, plasmazytoides oder neuroendokrines Karzinom) ist

relevant, da diese histologischen Varianten aggressiver sind, was ggf. auch ohne Nachweis einer Muskelinvasivität eine Frühzystektomie nahelegt.

Bei der plasmazytoiden Variante kommt es häufig zu einem E-Cadherin-Verlust, welcher meist durch Mutationen im *CDH1*-Gen bedingt ist und das diskohäsive Wachstum dieser aggressiven Variante erklärt [3]. Eine E-Cadherin-Immunhistochemie ist zur Diagnose nicht erforderlich, kann in Einzelfällen aber zur Unterscheidung von artifiziellem diskohäsiwem Wachstum hilfreich sein.

Bei der mikropapillären Variante findet sich gehäuft (ca. 30%) eine *HER2*-Amplifikation mit *HER2*-Überexpression, welche ggf. neue Therapieoptionen eröffnet [33]. Dennoch wird aufgrund der noch unzureichenden Datenlage vorerst keine routinemäßige Testung empfohlen.

Das kleinzellige Karzinom der Harnblase, welches grundsätzlich anders therapiert wird, sollte mittels immunhistochemischer neuroendokriner Marker bestätigt werden. Da auch konventionelle Urothelkarzinome einen neuroendokrinen Immunphänotyp zeigen können, das Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie für diese Tumoren aber unklar ist, sollten nur bei konventionell-morphologischem Bild eines kleinzelligen Karzinoms die immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen erfolgen [70].

Metastasiertes Urothelkarzinom und Immuntherapien

In etwa 20% der Fälle findet sich beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom ein Therapieansprechen auf Checkpointinhibitoren, welche als Erst- und Zweitlinientherapie Einsatz finden [9, 69]. In Deutschland liegt eine Zulassung für Pembrolizumab und Atezolizumab in der Erstlinientherapie nur bei cisplatinungeeigneten Patienten vor, deren Tumorgewebe einen IC-Score von $\geq 5\%$ (Atezolizumab) oder einen CPS-Score von ≥ 10 (Pembrolizumab) aufweist. In der Zweitlinientherapie besteht zudem eine Zulassung für Nivolumab, wobei eine verpflichtende PD-L1-

Immunhistochemie in der Zweitlinien-therapie für alle 3 Therapeutika entfällt. Die ISUP empfiehlt eine routinemäßige Testung des PD-L1-Status beim metastasierten Urothelkarzinom, übertragen auf Zulassungssituation in Deutschland ist entsprechend eine interdisziplinäre Absprache zu empfehlen.

Weniger als 1 % der Urothelkarzinome der Harnblase, aber etwa 20 % der Urothelkarzinome der oberen Harnwege sind hochgradig mikrosatelliteninstabil (MSI-high) bzw. Mismatch-Reparatur(MMR)-defizient. Letztere sind charakteristische urogenitale Tumoren im Rahmen des Lynch-Syndroms [12, 61]. In den USA ist durch die Food & Drug Administration (FDA) eine tumoragnostische Zulassung des Checkpointinhibitors Pembrolizumab für solide MSI-high oder MMR-defiziente Tumoren erfolgt [46]. Daher empfiehlt die ISUP eine routinemäßige Immunhistochemie für MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6 bei allen Urothelkarzinomen der oberen Harnwege. Da eine tumoragnostische Zulassung für Pembrolizumab durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht umgesetzt wurde, ist eine Testung hier ebenfalls nur nach interdisziplinärer Absprache zu empfehlen.

Peniskarzinom

Stellenwert der p16-Immunhistochemie und der HPV-Testung beim Peniskarzinom und Vorläuferläsionen

Die penile intraepitheliale Neoplasie (PeIN) und das invasive Peniskarzinom werden in der WHO-Klassifikation basierend auf ätiologischen und prognostischen Merkmalen in die HPV(humanes Papillomavirus)-assoziierten und in die nicht-HPV-assoziierten Neoplasien unterteilt. Konventionell-morphologisches Charakteristikum der HPV-Infektion ist eine basaloide, kondylomatöse oder undifferenzierte Morphologie, während nicht HPV-assoziierte Neoplasien morphologisch meist verhornende Low-grade-Tumoren sind. Nahezu beweisend für eine High-risk-HPV-Infektion ist eine positive p16-Immunhistochemie,

Pathologie 2021 · 42:310–318 <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00888-4>
© Der/die Autor(en) 2021

O. Hommerding · Y. Allory · P. Argani · T. A. Bismar · L. Bubendorf · S. Canete-Portillo · A. Chaux · Y.-B. Chen · L. Cheng · A. L. Cubilla · L. Egevad · A. J. Gill · D. J. Grignon · A. Hartmann · O. Hes · M. T. Idrees · C.-S. Kao · M. A. Knowles · L. H. J. Looijenga · T. L. Lotan · C. C. Pritchard · M. A. Rubin · S. A. Tomlins · T. H. Van der Kwast · E. F. Velazquez · J. I. Warrick · S. R. Williamson · G. Kristiansen

Molekularpathologie bei urologischen Tumoren. Empfehlungen der Konsenskonferenz der Internationalen Gesellschaft für Urothologie (ISUP) 2019

Zusammenfassung

Das zunehmende Verständnis molekularer Grundlagen von Tumoren sowie der Fortschritt in der Diversifizierung der onkologischen Therapien versprechen individualisierte Therapieoptionen, welche bislang jedoch nur ansatzweise in die Therapieplanung von urologischen Tumoren eingegangen sind. Daher hat die Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) im März 2019 eine Konsenskonferenz zur Erarbeitung evidenzbasierter Handlungsempfehlungen zur molekularpathologischen Diagnostik beim Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Peniskarzinom und testikulären Keimzelltumoren durchgeführt. Die auf dieser Konsenskonferenz erarbeiteten Empfehlungen sind kürzlich in 5 separaten Manuskripten veröffentlicht

worden und werden in der vorliegenden Arbeit zusammengefasst. Im Rahmen der Konferenzvorbereitung wurde eine umfassende Umfrage zur derzeitigen Praxis molekularer Testungen bei urogenitalen Tumoren unter den Mitgliedern der ISUP durchgeführt. Auf der Konferenz wurden die Ergebnisse und die entsprechenden Hintergrundinformationen durch 5 Arbeitsgruppen präsentiert und Handlungsempfehlungen für die Diagnostik erarbeitet. Eine Übereinstimmung von 66 % der Konferenzteilnehmer wurde als Konsens definiert.

Schlüsselwörter

Prostatakarzinom · Nierenzellkarzinom · Harnblasenkarzinom · Molekulare Biomarker · Zielgerichtete Therapie

Molecular pathology of urogenital tumors. Recommendations from the 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference

Abstract

Comprehensive understanding of molecular principles in cancer and the diversification of oncological therapy promise individual therapeutic concepts, which have not yet found their way into urogenital cancer therapy. In March 2019 the International Society of Urogenital Pathology (ISUP) therefore held a consensus conference on recommendations for molecular diagnostics of genitourinary tumors, which were published in five separate manuscripts and are summarized in this article. In preparation for the conference, a comprehensive survey of current practices for

molecular testing of urogenital tumors was carried out by members of the ISUP. At the conference, the results and the corresponding background information were presented by five working groups and recommendations for action for diagnostics were developed. An agreement between 66% of the conference participants was defined as consensus.

Keywords

Prostate cancer · Kidney cancer · Bladder cancer · Molecular biomarker · Targeted therapy

welche daher einen sensitiven Surrogatmarker darstellt [22].

Die morphologische Unterscheidung einer pleomorphen differenzierten PeIN von einer HPV-assoziierten PeIN mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie kann schwierig sein. Hier kann eine

p16-Immunhistochemie zur Diagnose einer HPV-assoziierten PeIN mit hochgradiger intraepithelialer Neoplasie führen. Bei der Unterscheidung einer sog. hyperplasieartigen differenzierten PeIN von einer echten plattenepithelialen Hyperplasie kann eine Ki-67-Immun-

histochemie helfen, da der Nachweis von suprabasaler Ki-67-positiver Zellen für eine hyperplasieartige differenzierte PeIN spricht.

Neuere Studien weisen auf das erhöhte Risiko einer malignen Entartung einzelner Subtypen von penilen Kondylomen mit High-risk-HPV-Infektion hin [26]. Daher wird empfohlen, eine p16-Immunhistochemie und/oder HPV-Typisierung von Kondylomen mit mäßig- und hochgradiger Atypie durchzuführen.

Hodentumoren

Testikuläre Keimzelltumoren („testicular germ cell tumors“ [TGCT]) werden nach der derzeitigen WHO-Klassifikation basierend auf einer Assoziation mit einer Keimzellneoplasie in situ („germ cell neoplasia in situ“ [GCNIS]) in 3 Unterkategorien unterteilt. Das Fehlen oder Vorhandensein einer GCNIS muss nach Empfehlung der ISUP im Befund vermerkt werden.

Präpubertäre, nicht GCNIS-assoziierte Teratome (Typ-I-TGCT) sind benigne und treten hauptsächlich präpubertär, seltener auch postpubertär auf. Sie sind zytogenetisch diploid und weisen keine spezifischen genetischen Aberrationen auf [49]. Der Nachweis einer Aneuploidie, typisch als Verlust von Chromosom 6q, stellt das molekulare Korrelat der Transition in einen malignen, meist indolenten Dottersacktumor dar, welcher zusätzlich zum konventionell-morphologischen Aspekt über die Positivität für AFP und Glypican-3 identifiziert werden kann [52]. Die Abgrenzung zu einem postpubertären, GCNIS-assoziierten malignen Teratom (Typ-II-TGCT) ist therapeutisch relevant und gelingt aufgrund identischer immunhistochemischer Profile nur über den Nachweis einer Oct3/4-positiven GCNIS im postpubertären, GCNIS-assoziierten Teratom. In schwierigen Fällen kann weiterhin der Nachweis einer Aneuploidie mit dem in GCNIS-assoziierten Teratomen vorkommenden Zugewinn an 12p zur Abgrenzung von einem präpubertären, nicht GCNIS-assoziierten Teratom genutzt werden [73]. Bei adoleszenten oder adulten Patienten sollte der konventionell-morphologische Verdacht auf ein

präpubertäres, nicht GCNIS-assoziiertes Teratom mittels FISH für das Chromosom 12 bestätigt werden. Der Nachweis eines Zugewinns an Chromosom 12p kann bei unklaren primären oder metastasierten Tumoren weiterhin für die Bestätigung einer Keimzelltumorentität dienen. Ausführliche Empfehlungen zur immunhistochemischen Diagnostik bei TGCT sind verfügbar [72].

Die Diagnose des spermatozytischen Tumors (Typ-III-TGCT) ist im Regelfall konventionell-morphologisch gut möglich. Bei diagnostischen Schwierigkeiten gelingt die Abgrenzung zum Seminom über eine negative Oct3/4-Immunhistochemie im spermatozytischen Tumor. Der im spermatozytischen Tumor regelhaft nachweisbare Zugewinn an Chromosom 9, welcher in Typ-II-TGCT nicht gefunden wird, hat in der Routinediagnostik keinen Stellenwert. Als Surrogatmarker für die letztgenannte Aberration kann jedoch eine Überexpression von DMRT1, welches auf Chromosom 9 lokalisiert ist, immunhistochemisch festgestellt werden [39].

Als vielversprechender Kandidat für einen Liquid-Biopsy-basierten molekularen Biomarker in der Primär- oder Verlaufsdiagnostik konnte die miRNA miR-371a-3p identifiziert werden [50]. miR-371a-3p wird von den malignen Komponenten aller TGCT, inklusive dem nicht GCNIS-assoziierten Dottersacktumor, überexprimiert und lässt sich, vorerst als experimenteller Marker, in Serum, Plasma und Liquor von Patienten nachweisen.

Nierenzellkarzinom

Mit etwa 65–70 % stellt das klarzellige Nierenzellkarzinom (NZK) den häufigsten Subtypen aller NZK dar. Bekannte molekulare Veränderungen sind Mutationen oder Promotormethylierungen im *VHL*-Gen. Als „second hit“ findet sich typischerweise eine partielle oder komplette Deletion von Chromosom 3p [14]. Obgleich die Diagnose eines klarzelligen NZK häufig gut konventionell-morphologisch möglich ist, kann als Surrogatmarker für Alterationen in der VHL-HIF-Achse eine Carboanhydrase-

9(CAIX)-Immunhistochemie eingesetzt werden. Nur eine starke, durchgängige membranöse Färbereaktion (analog zu einem HER2-Score von 3+) sollte als positiv gewertet werden. Zudem sollte beachtet werden, dass sich eine Positivität für CAIX generell auch in hypoxischen Geweben findet und eine nur perinekrotische Positivität nicht beachtet werden sollte.

Mutationen der ebenfalls auf Chromosom 3p lokalisierten Gene *SETD2*, *BAP1* und *PBRM1* sind offenbar auch mit dem biologischen Verhalten assoziiert, werden aber in der Routinediagnostik gegenwärtig nicht untersucht [53].

Das papilläre NZK stellt mit etwa 15–19 % den zweithäufigsten Subtypen aller NZK dar. Immunhistochemisch zeigen die Tumoren in den meisten Fällen eine Positivität für Zytokeratin 7 und AMACR. Bei Vorliegen multipler oder familiär gehäufte papillärer NZK Typ 1 ist an ein hereditäres papilläres NZK-Syndrom mit Keimbahnmutation im *MET*-Gen zu denken [62].

Das klarzellig-(tubulo-)papilläre NZK zeigt vornehmlich eine tubuläre, zystische und/oder papilläre Architektur mit klarzelligen Tumorzellen und uniformen, apikal ausgerichteten Zellkernen. Molekulare Charakteristika des klarzelligen oder des papillären NZK finden sich nicht, stattdessen sind Veränderungen der mitochondrialen DNA beschrieben [78]. Die Abgrenzung zum klarzelligen NZK ist aufgrund des indolenten Verhaltens relevant und gelingt über ein charakteristisches Immunprofil (Zytokeratin 7, GATA3 und CAIX [basolateral] positiv; AMACR und CD10 negativ) [59].

Die bisweilen schwierige Differenzialdiagnose eosinophiler bzw. onkozytärer Nierentumoren umfasst das renale Onkozytom (RO), das chromophobe Karzinom (ChRCC), die onkozytäre Variante des papillären NZK (OPRCC), die eosinophile Variante des klarzelligen NZK (CCRCC), den hybrid-onkozytisch-chromophoben Tumor (HOCT) sowie weitere, bisher unklassifizierte eosinophile Tumoren. Beim chromophoben Karzinom sind zytogenetische Veränderungen variabel und umfassen den Verlust an Chromosom Y, 1, 2, 6,

10, 13, 17 und 21 oder auch Gewinn an den Chromosomen 4, 7, 15, 19, und 20 [67]. Die 3 häufigsten molekularen Muster für das renale Onkozytom sind ein wildtypischer Karyotyp, ein Verlust von Chromosom 1 oder Y sowie Rearrangements von 11q13, welche das Gen für Cyclin D1 beinhaltet [4]. Weiterhin sind für das RO auch Verluste an Chromosom 1, X, Y, 14 oder 21 beschrieben. Die hybrid-onkozytisch-chromophoben Tumoren (HOCT) zeigen hierzu unterschiedliche genetische Profile [28].

Die in der WHO-Klassifikation als MiT-Familie der Translokationsnierenzellkarzinome zusammengefassten Entitäten beinhalten NZK mit Translokationen der Mitglieder der Mikrophtalmia-Transkriptionsfaktor-Familie *TFE3*, *TFEB* und *MiTF* [7]. Sie machen etwa 40 % der Nierenzellkarzinome bei pädiatrischen Patienten und bis zu 4 % der Nierenzellkarzinome im Erwachsenenalter aus. Neben den selteneren Translokationen von *TFEB* und *MiTF*, lokalisiert auf Chromosom 6 beziehungsweise Chromosom 3, stellen Translokationen von *TFE3*, lokalisiert auf Chromosom Xp11.2, die größte Untergruppe dar. Als Surrogatmarker für die vorliegenden Translokationen kann eine TFE3- oder TFEB-Immunhistochemie genutzt werden. Weiterhin werden regelhaft melanozytäre Marker (vornehmlich beim TFEB-assoziierten NZK) und Kathepsin K exprimiert [16, 47]. Hilfreich zur Abgrenzung eines klarzelligen NZK ist die negative oder schwache Färbereaktion für CAIX und die Keratinarmut dieser Tumoren [16]. An ein MiT-Translokations-Nierenzellkarzinom sollte bei einem NZK mit außergewöhnlicher Morphologie sowie bei jungen Patienten gedacht werden. Eine zusammenfassende Übersicht bezüglich klinischer, morphologischer, immunhistochemischer und molekularer Eigenschaften findet sich in der Originalarbeit (Tab. 2; [77]). Nach immunhistochemischem Nachweis von TFE3, TFEB und MiTF sollte bestätigend eine FISH-Untersuchung oder NGS-basierte Methode durchgeführt werden.

Medulläres NZK

Das nahezu ausschließlich bei Patienten mit einer Sichelzellanämie oder seltener anderen Hämoglobinopathien vorkommende medulläre NKZ ist ein aggressives High-grade-Adenokarzinom mit infiltrativem, glandulärem Wachstumsmuster und desmoplastischer Stromareaktion. Ein Verlust der INI-1-Proteinexpression ist diagnostisch [35]. Medulläre Karzinome sollen, bei Fehlen einer Hämoglobinopathie, als *unklassifiziertes Nierenzellkarzinom mit medullärem Phänotyp* klassifiziert werden.

Hereditäre NZK-Syndrome

Beim autosomal-dominant vererbten Von-Hippel-Lindau (VHL)-Syndrom liegen Keimbahnmutationen im *VHL*-Gen vor, welche für klarzellige NZK sowie extrarenale Neoplasien wie Hämangioblastome des zentralen Nervensystems, Phäochromozytome, Zystadenome des Pankreas und des Nebenhodens, neuroendokrine Tumoren sowie Nierenzysten prädisponieren. Der Verdacht auf das Vorliegen eines VHL-Syndroms sollte bei Nachweis eines klarzelligen NZK bei einem Patienten unter 46 Jahre oder bei Nachweis mehrerer klarzelliger NZK kommuniziert werden [65]. Konventionell-morphologisch zeigt sich als Besonderheit gegenüber den sporadischen klarzelligen NZK neben intratumoralen zystischen Tumoranteilen gelegentlich eine klarzellige papilläre Morphologie, welche aufgrund immunhistochemischer und zytogenetischer Merkmale jedoch als rein klarzelliges NZK klassifiziert werden sollte.

Succinat-Dehydrogenase (SDH)-defiziente Nierenzellkarzinome sind sehr selten [27]. Bei den meisten SDH-defizienten NZK liegen Loss-of-function-Keimbahnmutationen in der SDH-Untereinheit *SDHB* vor. SDH-defiziente NZK zeigen meist eine einheitliche Morphologie mit vakuolisiertem, eosinophilem Zytoplasma mit Zytoplasmainschlüssen. Eine Positivität für Panzytokeratin fehlt in 25 % der Fälle. Als Surrogatmarker für die vorliegende SDH-Defizienz findet sich immunhis-

tochemisch ein kompletter Expressionsverlust von SDHB. Hier gilt eine starke zytoplasmatische SDHB-Färbereaktion als erhaltene SDHB-Expression, angrenzende Tubuli sollten als interne Positivkontrolle verwendet werden. Nicht näher klassifizierbare eosinophile NZK, Zytokeratin-negative onkozytäre Tumoren und auch sarkomatoide Tumoren sollten weiter untersucht werden. Klinische Kriterien sind ein junges Patientenalter, multifokales Auftreten, eine positive Familienanamnese sowie das Vorliegen potenziell SDH-defizienter Neoplasien wie Paragangliome/Phäochromozytome, gastrointestinale Stromatumoren und Hypophysenadenome.

Beim autosomal-dominant vererbten Hereditäre-Leiomyomatose- und Nierenzellkarzinom (HLRCC)-Syndrom liegen Keimbahnmutationen im Fumaratdehydratase-Gen vor [40]. Neben dem häufigen Auftreten von zahlreichen kutanen und uterinen Leiomyomen finden sich mit geringerer Penetranz NZK mit morphologischer Ähnlichkeit zu papillären NZK Typ II und insbesondere auffällig prominenten Nukleolen und perinukleolären Halos, welche ein wichtiges konventionell-morphologisches Kriterium darstellen. Als Surrogatmarker für die vorliegende FH-Defizienz findet sich immunhistochemisch ein kompletter Expressionsverlust der FH. Dieser ist jedoch nur in 80–90 % der FH-defizienten NZK nachweisbar, sodass bei begründetem Verdacht trotz positiver Färbereaktion für FH eine molekularpathologische Testung angeschlossen werden sollte.

Aufkommende und provisorische Tumorentitäten

Bereits in der Vancouver-Klassifikation von 2012 waren neue, molekular definierte Nierenzelltumoren als aufkommende Tumorentitäten klassifiziert worden. Hierzu zählt das *ALK*-Translokations-NZK, bei welchem eine Fusion des anaplastischen Lymphomkinase (*ALK*)-Gens mit diversen Fusionspartnern zugrunde liegt [68]. Konventionell-morphologisch sind variable, meist cribriforme oder papilläre Wachstumsmuster

beschrieben worden. Klinische Fallberichte zeigen ein Therapieansprechen auf den ALK-Inhibitor Alectinib [51]. Bei Verdacht auf ein *ALK*-Translokations-NZK empfiehlt sich die ALK-Immunhistochemie als Screeninguntersuchung, beweisend können eine *ALK*-FISH oder NGS-basierte Methoden eingesetzt werden.

Prostatakarzinom

Mit dem stetig verbesserten Verständnis der molekularen Pathogenese des Prostatakarzinoms sind neue molekulare Biomarker mit prognostischer und therapieprädiktiver Wertigkeit entwickelt worden, welche bezüglich vorliegender Evidenz und einer möglichen Implementierung in die Risikostratifizierung auf der Konferenz diskutiert wurden.

Prognostische Biomarker

Der Nutzen von prognostischen Biomarkern beim Prostatakarzinom liegt in der korrekten Differenzierung von letalen, heilbaren und insignifikanten Tumoren als Voraussetzung für die Erstellung einer individualisierten Therapie, idealerweise zum Zeitpunkt der initialen diagnostischen Biopsie. Insbesondere beim Therapiemanagement von Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko besteht häufig Uneinigkeit, sodass neue molekulare Biomarker ebendort hilfreich wären.

Der Proliferationsmarker Ki-67 wird in Form des Ki-67-Proliferationsindex als diagnostischer und prognostischer Biomarker in verschiedenen Tumorentitäten bestimmt. Eine aktuelle Metaanalyse über 21 Studien mit insgesamt 5419 Patienten mit nichtmetastasiertem Prostatakarzinom belegte eindrucksvoll den Prognosewert des Ki-67-Proliferationsindex bezüglich des krebspezifischen, des metastasenfremden Überlebens sowie des Gesamtüberlebens [10]. Mehrere Studien konnten zudem eine prognostische Wertigkeit des Ki-67-Proliferationsindex auch an Prostata-nadelbiopsien bestätigen [36]. Nachteile des Ki-67-Proliferationsindex sind die hohe Interobservervariabilität und die Variabilität der Auswertungsmethode. Zudem sind zur Festlegung der Schwell-

lenwerte für die Einstufung in eine Low-risk- oder High-risk-Kategorie weitere Studien notwendig.

Der Tumorsuppressor PTEN reguliert den onkogenen AKT-mTOR-Signalweg. Aberrationen des *PTEN*-Gens finden sich beim Prostatakarzinom in etwa 20 % der nichtmetastasierten sowie in 40 % der metastasierten Fälle [34]. Der *PTEN*-Status zeigt prognostische Wertigkeit für ein biochemisches Rezidiv und einen letalen Verlauf nach radikaler Prostatektomie [2, 41]. Der Nachweis eines *PTEN*-Verlustes im Biopsiematerial erhöhte das Risiko für eine Aufgraduierung am Prostatektomiepräparat [44], das frühere Auftreten eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC), einer Metastasierung sowie einen tumorspezifischen Tod [48]. In sog. Active-surveillance-Kohorten war das Risiko eines Upgradings in der Rebiopsie bei *PTEN*-Verlust 2,6fach erhöht [42]. Eine prädiktive Wertigkeit für den *PTEN*-Status im Hinblick auf das radiografische progressionsfreie Überleben konnte in der aktuellen Phase-III-Studie IPATential150 gezeigt werden, in welcher der AKT-Inhibitor Ipatasertib in Kombination mit Abirateron und Prednisolon beim metastasierten CRPC (mCRPC) untersucht wird [24].

Zusammenfassend wurden der Ki-67-Proliferationsindex und der *PTEN*-Status als potenziell nützliche prognostische Biomarker bei der Evaluation einer aktiven Überwachung bei Patienten mit einem Prostatakarzinom mit ISUP-Graduierung 1 (und/oder ISUP-Graduierung 2) bewertet. Es bestand jedoch Konsens darüber, dass vor einer Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung prospektive Studien zur Validierung und zum Vergleich mit alternativen Biomarkern notwendig sind.

RNA-basierte Biomarker

Genexpressionssignaturen stellen prognostische und prädiktive Biomarker beim lokal begrenzten Prostatakarzinom dar. Methodisch liegt ihnen eine Quantifizierung von mRNA mittels RT-PCR (Prolaris, Myriad Genetic Laboratories, Inc., Salt Lake City, UT, USA; OncotypeDx, Genomic Health, Inc., Redwood City, CA, USA) oder Mikroarray (Decipher, GenomeDX Biosciences, San Diego, CA,

USA) aus FFPE-Gewebe zugrunde. Multiple Studien konnten für alle 3 Assays eine prognostische Wertigkeit belegen [13, 23, 60].

Abschließend bewertet die Arbeitsgruppe den gezielten Einsatz RNA-basierter Assays zur Abschätzung des Progressionsrisikos während einer aktiven Überwachung und nach radikaler Prostatektomie als prinzipiell sinnvoll. Bevor aber eine routinemäßige Nutzung dieser kostenintensiven Assays empfohlen werden kann, sind jedoch weitere prospektive Validierungsstudien an Active-surveillance-Kohorten notwendig, in welchen diese auch mit etablierten und aktuell aufkommenden Biomarkern (wie z. B. Ki-67 oder PTEN) verglichen werden sollten.

Prädiktive Biomarker: DNA-Reparatur-Defizienzen und Androgenrezeptoralterationen

Analog zu anderen Tumorentitäten konnten Defizienzen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) und der Mismatch-Reparatur (MMR) auch beim Prostatakarzinom als Prädiktoren für ein Therapieansprechen auf eine Chemo- oder Immuntherapie identifiziert werden.

In etwa 20 % aller fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinome (CRPC) lassen sich Veränderungen in HRR-assoziierten Genen wie *BRCA1/2* und *ATM* nachweisen, von welchen etwa die Hälfte Keimbahnmutationen sind [58]. Eine signifikante Häufung von somatischen HRR-Mutationen bei metastasiertem Prostatakarzinom (mCRPC) im Vergleich zum primären Prostatakarzinom lässt auf eine aggressivere Tumorbilogie der HRR-defizienten Malignome schließen [17]. Dies unterstützend sind HRR-Keimbahnmutationen mit aggressiven histologischen Varianten (duktales Adenokarzinom, intraduktales Karzinom des Prostata [IDC-P], Gleasonmuster 5) und letalen Krankheitsverläufen assoziiert [56, 63, 75]. In 2 retrospektive Studien werden Defizienzen der HRR als Prädiktor für das Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie beschrieben [19, 54]. Im Mai 2020 wurde in den USA und jetzt im

November auch in Europa der PARP-Inhibitor Olaparib bei Patienten mit HRR-mutiertem mCRPC und Krankheitsprogress unter Abirateron und Enzalutamid zugelassen [25].

Mutationen in Genen der MMR-Proteine finden sich in bis zu 10 % aller CRPC und weniger als 3 % der primären Prostatakarzinome. Wie auch HRR-Mutationen sind MMR-Mutationen mit aggressiven histologischen Varianten (duktales Adenokarzinom, Gleasonmuster 5) assoziiert [30,63]. Im Gegensatz zu HRR-Mutationen sind nur etwa 20 % der MMR-Mutationen Keimbahnmutationen. Studien weisen auf ein Therapieansprechen von MMR-defizienten CRPC mit Checkpointinhibitoren hin [6].

Zusammenfassend wird empfohlen, dass allen Patienten mit

- lokalisiertem Prostatakarzinom mit ISUP-Graduierung ≥ 4 ,
- lokalisiertem Prostatakarzinom aller ISUP-Graduierungen und einem PSA ≥ 20 ng/ml,
- oder metastasiertem Prostatakarzinom

eine HRR- und MMR-Mutationsanalyse der Keimbahn angeboten werden sollte, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Eine HRR- und MMR-Mutationsanalyse an Tumorgewebe, präferenziell an Metastasengewebe, sollte allen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom angeboten werden. Die Beurteilung einer MMR-Defizienz sollte eine Immunhistochemie für MLH1, PMS2, MSH2 und MSH6 mit oder ohne Analyse des MSI-Status und/oder Sequenzierung der MMR-Gene umfassen. Zur Beurteilung einer HRR-Defizienz sollte eine Sequenzierung zumindest von *BRCA1/2* mit Möglichkeit der Detektion von Amplifikationen erfolgen.

Androgenrezeptoralterationen

Genetische Aberrationen des Androgenrezeptors (AR) wie Punktmutationen, Amplifikationen des AR-Gens, AR-Splicevarianten (vor allem die *ARv7*-Splicevariante) und Amplifikationen von AR-Enhancer-Elementen führen zu konstitutiver Aktivierung des AR-Signalwegs unter Androgenablation und stel-

len das molekularpathologische Korrelat zur Kastrationsresistenz beim CRPC dar [29]. Neuere Wirkstoffe mit unterschiedlichen therapeutischen Ansatzpunkten wie der Reduktion der Androgenproduktion (Abirateron) oder der direkten Androgenrezeptorinhibition (Enzalutamid) stehen als therapeutische Optionen einer Taxan-basierten Chemotherapie gegenüber. Als potenzielle therapieprädiktive Biomarker sind die *ARv7*-Splicevariante in zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) und *AR*-Amplifikationen in zellfreier DNA (cfDNA) untersucht. In einer retrospektiven Studie war der Nachweis der *ARv7*-Splicevariante in CTCs mit einer Therapieresistenz gegen AR-Signalweg-Inhibitoren assoziiert [5]. Zudem könnte der Nachweis von *AR*-Amplifikationen aus cfDNA als Prädiktor für das Ansprechen auf AR-Signalweg-Inhibitoren nützlich sein [21]. Bei Fehlen von prospektiven randomisierten Studien wird eine routinemäßige Testung beim mCRPC gegenwärtig jedoch nicht empfohlen. Gewebebasierten Biomarkern kommen wegen nur schwacher prognostischer und fehlender prädiktiver Wertigkeit derzeit keine Bedeutung zu.

Diagnostische Biomarker: neuroendokrines Prostatakarzinom (NEPC)

Die Abgrenzung primärer kleinzelliger neuroendokriner Prostatakarzinome (NEPC) und therapieassoziierter neuroendokriner Prostatakarzinome (t-NEPC) von Prostatakarzinomen mit fokaler neuroendokriner Differenzierung oder Karzinoiden ist wichtig und bisweilen schwierig. Hier gilt, dass eine kleinzellige Morphologie zur Diagnose eines NEPC erforderlich ist, da neuroendokrine Marker nicht spezifisch für das kleinzellige NEPC sind und fokal auch in konventionellen Adenokarzinomen gesehen werden. Genetische Aberrationen wie *RB*- oder *p53*-Inaktivierungen finden sich zwar gehäuft in NEPC, aber ebenfalls in konventionellen Adenokarzinomen, vor allem den CRPC [1]. Genomische Studien an CRPC zeigen eine Assoziation zwischen neuroendokriner Morphologie und neuroendokrinen Transkriptions-signaluren, diese ist allerdings nicht in

allen Fällen gegeben [1]. Da eine fokale neuroendokrine Differenzierung mit höheren Gleason-Scores des gewöhnlichen Adenokarzinoms der Prostata assoziiert ist, ist bei diesen keine routinemäßige immunhistochemische Untersuchung neuroendokriner Marker empfohlen. Robuste therapieprädiktive Biomarker für das Ansprechen auf AR-Signalweg-Inhibitoren liegen für das fortgeschrittene CRPC nicht vor, zukünftig könnte hierzu eine Kombination molekularer und konventionell-morphologischer Merkmale herangezogen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Glen Kristiansen

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1, Gebäude 62,
53127 Bonn, Deutschland
glen.kristiansen@ukb.uni-bonn.de

Danksagung. Wir widmen diese Arbeit Prof. David Grignon, ehemaliger Präsident der ISUP, der während der Vorbereitung dieser Übersicht nach kurzer, schwerer Krankheit verstarb. Er erbrachte über Jahrzehnte wesentliche Beiträge zur urologischen Pathologie und war ein begeisterter Lehrer. Wir werden ihm ein ehrendes Andenken bewahren.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Hommerding, Y. Allory, P. Argani, T. A. Bismar, L. Bubendorf, S. Canete-Portillo, A. Chaux, Y.-B. Chen, L. Cheng, A. L. Cubilla, L. Egevad, A. J. Gill, D. J. Grignon, A. Hartmann, O. Hes, M. T. Idrees, C.-S. Kao, M. A. Knowles, L. H. J. Looijenga, T. L. Lotan, C. C. Pritchard, M. A. Rubin, S. A. Tomlins, T. H. Van der Kwast, E. F. Velazquez, J. I. Warrick, S. R. Williamson und G. Kristiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbil-

dungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Abida W, Cyrta J, Heller G et al (2019) Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:11428–11436
- Ahearn TU, Pettersson A, Ebot EM et al (2016) A prospective investigation of PTEN loss and ERG expression in lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 108(2):djv346
- Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH et al (2016) Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. *Nat Genet* 48:356–358
- Anderson CB, Lipsky M, Nandula SV et al (2019) Cytogenetic analysis of 130 renal oncocytomas identify three distinct and mutually exclusive diagnostic classes of chromosome aberrations. *Genes Chromosomes Cancer*. <https://doi.org/10.1002/gcc.22766>
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al (2014) AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028–1038
- Antonarakis ES, Shaikat F, Isaacscon Velho P et al (2019) Clinical features and therapeutic outcomes in men with advanced prostate cancer and DNA mismatch repair gene mutations. *Eur Urol* 75:378–382
- Argani P (2015) MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 32:103–113
- Azevedo R, Soares J, Peixoto A et al (2018) Circulating tumor cells in bladder cancer: emerging technologies and clinical implications foreseeing precision oncology. *Urol Oncol* 36:221–236
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al (2017) First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18:1483–1492
- Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L et al (2017) Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 35:499–506
- Beukers W, Van Der Keur KA, Kandimalla R et al (2017) FGFR3, TERT and OTX1 as a urinary biomarker combination for surveillance of patients with bladder cancer in a large prospective multicenter study. *J Urol* 197:1410–1418
- Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al (2017) Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>
- Brand TC, Zhang N, Crager MR et al (2016) Patient-specific meta-analysis of 2 clinical validation studies to predict pathologic outcomes in prostate cancer using the 17-gene genomic prostate score. *Urology* 89:69–75
- Brugarolas J (2014) Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32:1968–1976
- Bubendorf L, Grilli B, Sauter G et al (2001) Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 116:79–86
- Campano P, Vasiliu V, Molinie V et al (2008) Renal translocation carcinomas: clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling analysis of 31 cases with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 32:656–670
- Cancer Genome Atlas Research Network (2015) The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 163:1011–1025
- Canete-Portillo S, Velazquez EF, Kristiansen G et al (2020) Report from the international Society of Urological Pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers V: recommendations on the use of immunohistochemical and molecular biomarkers in penile cancer. *Am J Surg Pathol* 44(7):e80–e86
- Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T et al (2016) Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 69:992–995
- Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H et al (2019) Early detection of metastatic relapse and monitoring of the therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 37:1547–1557
- Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA et al (2017) Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol* 28:1508–1516
- Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M et al (2011) Value of p16(INK4a) in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: a report of 202 cases. *Am J Surg Pathol* 35:253–261
- Cuzick J, Berney DM, Fisher G et al (2012) Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 106:1095–1099
- Dunant N (2020) Roche's IPATent150 study evaluating ipatasertib in combination with abiraterone and prednisone/prednisolone met one of its co-primary endpoints. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-06-19.htm>. Zugegriffen: 25. Okt. 2020
- FDA (2020) FDA approves olaparib for HRR gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-olaparib-hrr-gene-mutated-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>. Zugegriffen: 1. Juni 2020
- Fernández-Nestosa MJ, Guimerà N, Sanchez DF et al (2020) Comparison of human papillomavirus genotypes in penile intraepithelial neoplasia and associated lesions: LCM-PCR study of 87 lesions in 8 patients. *Int J Surg Pathol* 28:265–272
- Gill AJ (2018) Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology* 72:106–116
- Gobbo S, Eble JN, Delahunt B et al (2010) Renal cell neoplasms of oncocytosis have distinct morphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles. *Am J Surg Pathol* 34:620–626
- Grasso CS, Wu YM, Robinson DR et al (2012) The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature* 487:239–243
- Guedes LB, Antonarakis ES, Schweizer MT et al (2017) MSH2 loss in primary prostate cancer. *Clin Cancer Res* 23:6863–6874
- Hajdinjak T (2008) UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 26:646–651
- Isharwal S, Hu W, Sarungbam J et al (2019) Genomic landscape of inverted urothelial papilloma and urothelial papilloma of the bladder. *J Pathol* 248:260–265
- Isharwal S, Huang H, Nanjangud G et al (2018) Intratumoral heterogeneity of ERBB2 amplification and HER2 expression in micropapillary urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 77:63–69
- Jamaspishvili T, Berman DM, Ross AE et al (2018) Clinical implications of PTEN loss in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 15:222–234
- Jia L, Carlo MI, Khan H et al (2019) Distinctive mechanisms underlie the loss of SMARCB1 protein expression in renal medullary carcinoma: morphologic and molecular analysis of 20 cases. *Mod Pathol* 32:1329–1343
- Kammerer-Jacquet SF, Ahmad A, Møller H et al (2019) Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments. *Mod Pathol* 32:1303–1309
- Kamoun A, De Reynies A, Allory Y et al (2020) A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 77:420–433
- Kinde I, Munari E, Faraj SF et al (2013) TERT promoter mutations occur early in urothelial neoplasia and are biomarkers of early disease and disease recurrence in urine. *Cancer Res* 73:7162–7167
- Krentz AD, Murphy MW, Kim S et al (2009) The DM domain protein DMRT1 is a dose-sensitive regulator of fetal germ cell proliferation and pluripotency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:22323–22328
- Lau HD, Chan E, Fan AC et al (2020) A clinicopathologic and molecular analysis of fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma in 32 patients. *Am J Surg Pathol* 44:98–110
- Leapman MS, Nguyen HG, Cowan JE et al (2018) Comparing prognostic utility of a single-marker immunohistochemistry approach with commercial gene expression profiling following radical prostatectomy. *Eur Urol* 74:668–675
- Lokman U, Erickson AM, Vasarainen H et al (2018) PTEN loss but not ERG expression in diagnostic biopsies is associated with increased risk of progression and adverse surgical findings in men with prostate cancer on active surveillance. *Eur Urol Focus* 4:867–873
- Looijenga LHJ, Van Der Kwast TH, Grignon D et al (2020) Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. IV. Current and future utilization of molecular-genetic tests for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 44(7):e66–e79
- Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB et al (2015) PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. *Mod Pathol* 28:128–137
- Lotan TL, Tomlins SA, Bismar TA et al (2020) Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. I. Molecular biomarkers in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 44(7):e15–e29
- Marcus L, Lemery SJ, Keegan P et al (2019) FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 25:3753–3758

47. Martignoni G, Gobbo S, Camparo P et al (2011) Differential expression of cathepsin K in neoplasms harboring TFE3 gene fusions. *Mod Pathol* 24:1313–1319
48. Mithal P, Allott E, Gerber L et al (2014) PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *Int J Urol* 21:1209–1214
49. Mostert M, Rosenberg C, Stoop H et al (2000) Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis. *Lab Invest* 80:1055–1064
50. Murray MJ, Coleman N (2012) Testicular cancer: a new generation of biomarkers for malignant germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 9:298–300
51. Pal SK, Bergerot P, Dizman N et al (2018) Responses to alectinib in ALK-rearranged papillary renal cell carcinoma. *Eur Urol* 74:124–128
52. Perlman EJ, Hu J, Ho D et al (2000) Genetic analysis of childhood endodermal sinus tumors by comparative genomic hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol* 22:100–105
53. Piva F, Santoni M, Matrana MR et al (2015) BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies. *Expert Rev Mol Diagn* 15:1201–1210
54. Pomerantz MM, Spisak S, Jia L et al (2017) The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 123:3532–3539
55. Reis H, Szarvas T (2019) Therapieprädictive Biomarker des Harnblasenkarzinoms. *Pathologie* 40:331–338
56. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D et al (2015) Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol* 67:496–503
57. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H et al (2017) Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 171:540–556.e525
58. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM et al (2015) Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161:1215–1228
59. Rohan SM, Xiao Y, Liang Y et al (2011) Clear-cell papillary renal cell carcinoma: molecular and immunohistochemical analysis with emphasis on the von Hippel-Lindau gene and hypoxia-inducible factor pathway-related proteins. *Mod Pathol* 24:1207–1220
60. Ross AE, Johnson MH, Yousefi K et al (2016) Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. *Eur Urol* 69:157–165
61. Roupřet M, Fromont G, Azzouzi AR et al (2005) Microsatellite instability as predictor of survival in patients with invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 65:1233–1237
62. Schmidt L, Duh FM, Chen F et al (1997) Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 16:68–73
63. Schweizer MT, Antonarakis ES, Bismar TA et al (2019) Genomic characterization of prostatic ductal adenocarcinoma identifies a high prevalence of DNA repair gene mutations. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00327>
64. Seiler R, Al Deen Ashab H, Erho N et al (2017) Impact of molecular subtypes in muscle-invasive bladder cancer on predicting response and survival after neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 72:544–554
65. Shuch B, Vourganti S, Ricketts CJ et al (2014) Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol* 32:431–437
66. Sjadahl G, Abrahamsson J, Holmsten K et al (2019) Pathologic downstaging after neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy in immunohistochemistry-defined molecular subtypes of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 18:e2106–e2107
67. Sperga M, Martinek P, Vanecek T et al (2013) Chromophobe renal cell carcinoma—chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: an array CGH and FISH analysis of 37 cases. *Virchows Arch* 463:563–573
68. Sukov WR, Hodge JC, Lohse CM et al (2012) ALK alterations in adult renal cell carcinoma: frequency, clinicopathologic features and outcome in a large series of consecutively treated patients. *Mod Pathol* 25:1516–1525
69. Suzman DL, Agrawal S, Ning YM et al (2019) FDA approval summary: atezolizumab or pembrolizumab for the treatment of patients with advanced urothelial carcinoma ineligible for cisplatin-containing chemotherapy. *Oncologist* 24:563–569
70. Thompson S, Cioffi-Lavina M, Chapman-Fredricks J et al (2011) Distinction of high-grade neuroendocrine carcinoma/small cell carcinoma from conventional urothelial carcinoma of urinary bladder: an immunohistochemical approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 19:395–399
71. Turney A (2019) FDA approves first targeted therapy for metastatic bladder cancer. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-metastatic-bladder-cancer>. Zugegriffen: 1. Juni 2020
72. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM et al (2014) Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38:e50–e59
73. Van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LH et al (1995) No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. *Genes Chromosomes Cancer* 14:133–144
74. Van Kessel KEM, Van Der Keur KA, Dyrskjot L et al (2018) Molecular markers increase precision of the European association of urology non-muscle-invasive bladder cancer progression risk groups. *Clin Cancer Res* 24:1586–1593
75. Velho PI, Lim D, Wang H et al (2019) Molecular characterization and clinical outcomes of primary Gleason pattern 5 prostate cancer after radical prostatectomy. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00081>
76. Warrick JI, Knowles MA, Yves A et al (2020) Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. II. Molecular pathology of bladder cancer: progress and challenges. *Am J Surg Pathol* 44(7):e30–e46
77. Williamson SR, Gill AJ, Argani P et al (2020) Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) consultation conference on molecular pathology of urogenital cancers. III. Molecular pathology of kidney cancer. *Am J Surg Pathol* 44(7):e47–e65
78. Xu J, Reznik E, Lee HJ et al (2019) Abnormal oxidative metabolism in a quiet genomic background underlies clear cell papillary renal cell carcinoma. *Elife* 8:e38986
79. Zhong M, Tian W, Zhuge J et al (2015) Distinguishing nested variants of urothelial carcinoma from benign mimickers by TERT promoter mutation. *Am J Surg Pathol* 39:127–131