

## Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatório de amostras de biópsia e de ressecção transuretral (TUR — Transurethral resection) da bexiga, da uretra, dos uréteres e da pélvis renal. Se as biópsias forem de locais diferentes, deverá preencher-se um conjunto de dados separado para cada local de tumor. O protocolo aplica-se a carcinomas primários (não invasivos e invasivos), com ou sem lesões epiteliais associadas. Os tumores uroteliais diagnosticados como papiloma ou neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno não são carcinomas e este conjunto de dados não se aplica a esses diagnósticos. A parte mais distal da uretra peniana na região da glândula peniana não está incluída neste conjunto de dados; é abrangida no conjunto de dados do Carcinoma do pênis e da uretra distal. A biópsia dos rins é abordada num conjunto de dados separado.

## Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

O conhecimento de quaisquer antecedentes relevantes é fundamental no diagnóstico exato de tumores do trato urinário.<sup>1-4</sup> Isto pode ser relevante para o diagnóstico específico que está a ser considerado. Este é um item recomendado e não obrigatório, uma vez que o fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico de uma amostra. Doentes com antecedentes de neoplasia urotelial apresentam um risco de tumores uroteliais em todo o trato urinário, o que pode ser informativo na interpretação de amostras colhidas posteriormente. Os tumores uroteliais da bexiga e do trato superior podem ter sido tratados com terapêuticas tais como bacilos de Calmette-Guerin (BCG), mitomicina C e outros. Estas podem estar associadas a alterações morfológicas que têm o potencial de levar a diagnósticos errados se o patologista não tiver conhecimento do tratamento anterior.<sup>5,6</sup> A radioterapia (da bexiga ou de órgãos adjacentes) pode estar associada a hiperplasia pseudocarcinomatosa, que pode ser incorretamente diagnosticada como carcinoma invasivo.<sup>7,8</sup> Foi observado adenoma nefrogénico após biópsia ou TUR que pode mimetizar tumor recorrente dos pontos de vista clínico e patológico.<sup>9,10</sup> O conhecimento do aspeto cistoscópico também pode ser útil em alguns casos.<sup>1,3</sup> Por exemplo, aquando da avaliação de uma biópsia relativamente à presença ou à ausência de neoplasia papilar, o conhecimento do achado cistoscópico de uma lesão papilar pode ser informativo para a interpretação.

Por último, o conhecimento de antecedentes de carcinoma noutra local, como adenocarcinoma prostático ou colorretal, carcinoma de células escamosas do colo do útero e outros, pode ser muito útil na interpretação de amostras de biópsia/TUR nas circunstâncias certas.

**↑ Retroceder**

## **Nota 2 — Local da amostra (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Como este conjunto de dados se aplica a toda a extensão do trato urinário, o local anatómico específico é fundamental para a identificação e interpretação corretas do local. As considerações do diagnóstico diferencial terão muitas alternativas específicas do local. Apesar de as referências de estadiamento fundamentais terem muita sobreposição, existem igualmente várias que serão específicas de locais, como o estroma renal em tumores da pélvis renal, o estroma prostático na uretra prostática e os corpos do pénis na uretra peniana. A localização dentro de locais individuais também pode ser importante para a interpretação. Em amostras da bexiga colhidas na cúpula/parede anterior, será necessário fazer o diagnóstico diferencial com lesões do úraco. Na parede posterior/trígono/colo vesical, os tumores secundários de órgãos adjacentes tornam-se importantes considerações no diagnóstico diferencial. A localização da distribuição das fibras da muscularis mucosae na bexiga também pode variar, pelo que o conhecimento da localização pode ajudar na avaliação do músculo liso no contexto de parâmetros de estadiamento.<sup>11</sup> Nos homens, a uretra divide-se em quatro regiões: pré-prostática, prostática, membranosa e peniana. O conhecimento da origem de uma biopsia ou TUR “uretral” é importante, porque existem diferenças histológicas entre as regiões, bem como diferentes elementos glandulares que podem ser relevantes para a interpretação de uma dada amostra.

Se as biopsias forem de localizações diferentes, deverá preencher-se um conjunto de dados separado para cada local de amostra.

**↑ Retroceder**

## **Nota 3 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A documentação da intervenção específica realizada deve ser um componente padrão de qualquer relatório patológico.

**↑ Retroceder**

## **Nota 4 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Isto é particularmente importante se surgir a necessidade de análise interna ou externa. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco para poder fornecer uma opinião especializada informada. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise.

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos.

A identificação dos blocos não é um elemento obrigatório dentro do relatório sinóptico, mas seria considerada como obrigatória no texto do relatório (é incluída mais frequentemente na secção de descrição macroscópica).

↑ Retroceder

## Nota 5 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A classificação da organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 é utilizada para a atribuição de um tipo histológico do tumor.<sup>12</sup> Tal como na classificação da OMS de 2004<sup>13</sup>, um tumor é classificado como carcinoma urotelial se existir qualquer componente urotelial identificável independentemente do quão pequeno seja, incluindo o carcinoma *in situ* (CIS) urotelial. A única exceção a esta regra refere-se a casos com componente neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de grandes células) onde a classificação se situa na categoria de tumor neuroendócrino. Para os casos que são mistos, devem ser apresentados em relatório os outros elementos com uma percentagem estimada. No esquema anterior, isto seria gerido, colocando o outro componente no elemento do tipo histológico do tumor. Por exemplo, um tumor misto com 70% de carcinoma neuroendócrino de pequenas células e 30% de carcinoma urotelial seria apresentado no relatório, no tipo histológico do tumor, como *tumor neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células)* especificando, em seguida, em tipo histológico do tumor — Outro, especificar — *carcinoma urotelial (30%)*.

No caso de biopsias e TUR que contêm adenocarcinoma puro ou carcinoma de células escamosas puro, devem ser diagnosticados como tal. Sem avaliação de toda a lesão não será, contudo, possível excluir a possibilidade de carcinoma urotelial com diferenciação escamosa ou glandular, devendo sempre incluir-se uma observação com a explicação. A presença de metaplasia escamosa com queratinização, sobretudo quando existe metaplasia que suporte o diagnóstico de carcinoma de células escamosas primário.<sup>14</sup> De igual modo, a presença de metaplasia intestinal com displasia suportaria o diagnóstico de adenocarcinoma primário. Apesar disso, o diagnóstico definitivo de qualquer um destes tumores deve ser feito com cuidado em material de biopsia ou ressecção transuretral de tumor da bexiga (TURBT — transurethral resection of bladder tumour). Não existem marcadores imuno-histoquímicos fiáveis que permitam distinguir estas possibilidades com certeza em casos individuais. No carcinoma urotelial com diferenciação glandular, o componente glandular pode reter o seu perfil “urotelial”, incluindo a expressão de p63, GATA3 e citoqueratina de alto peso molecular, embora esta expressão se perca muitas vezes, mostrando um perfil imuno-histoquímico entérico. Não foi comprovado que marcadores de diferenciação escamosa, como a desmogleína 3, o CK14 e o MAC387, separam de forma fiável o carcinoma de células escamosas puro do carcinoma urotelial com diferenciação escamosa.<sup>15</sup> Além disso, tanto no caso do adenocarcinoma quanto no carcinoma de células escamosas, o diagnóstico da origem primária na bexiga requer uma correlação clínica para excluir a possibilidade da origem noutra local.

A classificação da OMS de 2016 inclui agora carcinomas que surgem no úraco como uma categoria separada.<sup>12</sup> São definidos como carcinomas que surgem de vestígios do úraco. Não é, em geral, possível diagnosticá-los em material de biopsia e TURBT exclusivamente com base nos achados morfológicos. Os critérios para o diagnóstico de carcinoma do úraco incluem localização na cúpula ou parede anterior da bexiga, epicentro na parede vesical ou tecido perivesical, ausência de metaplasia glandular/intestinal com cistite difusa fora da região da cúpula/parede anterior e ausência de um tumor primário conhecido noutra local.<sup>16</sup> A maioria (mais de 80%) dos carcinomas do úraco são adenocarcinomas, seguidos por carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas e carcinoma neuroendócrino de pequenas células. Caso se chegue a um diagnóstico de carcinoma do úraco, o tipo histológico deve ser especificado. Os adenocarcinomas do úraco são mais frequentemente mucinosos e podem ser sólidos ou quísticos. Também podem ocorrer outras variantes de adenocarcinoma, que incluem entérico e de células em anel de sinete. A OMS inclui uma categoria de “tumor quístico mucinoso de baixo potencial maligno” que não pode ser diagnosticado com certeza em material de biopsia/TURBT.<sup>12</sup> Não existem marcadores imuno-histoquímicos fiáveis para distinguir adenocarcinomas com origem no úraco de adenocarcinomas da própria bexiga ou de adenocarcinomas secundários de origem gastrointestinal.<sup>15-17</sup>

Igualmente nova na classificação da OMS de 2016 é a categoria de tumores Müllerianos.<sup>12</sup> Para fins deste conjunto de dados, isto consiste principalmente no adenocarcinoma de células claras e raros exemplos de carcinoma endometriode. Estes tumores são morfológicamente os mesmos que os respetivos equivalentes no trato genital feminino. São tumores raros e, na maior parte das vezes, quando o adenocarcinoma de células claras se apresenta como tumor da bexiga primário, representa envolvimento secundário que se origina com maior frequência num divertículo uretral.<sup>18</sup> O diagnóstico requer, portanto, uma correlação clínica que suporte o diagnóstico como tumor da bexiga primário. O adenocarcinoma de células claras e o carcinoma endometriode podem igualmente ter origem em endometriose ou, raramente, Müllerianose.<sup>19-22</sup> O adenocarcinoma de células claras tem também de ser distinguido do carcinoma urotelial com diferenciação divergente com linhas Müllerianas, caso em que seria classificado como carcinoma urotelial.<sup>23</sup> A expressão de marcadores, como p63, GATA3 e citoqueratina de alto peso molecular, não está presente no adenocarcinoma de células claras o que, na ausência de um componente urotelial reconhecível, seria sugestivo desta possibilidade.<sup>24</sup> Os adenocarcinomas de células claras de tipo Mülleriano têm um perfil imuno-histoquímico semelhante aos tumores primários do trato genital feminino e não podem ser utilizados para distinguir uma origem primária de uma secundária.<sup>21,25-27</sup>

A categoria de tumor neuroendócrino inclui carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinoma neuroendócrino de grandes células, tumor neuroendócrino bem diferenciado e paraganglioma. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é, de longe, o mais frequente destes tumores. Por definição, é uma neoplasia maligna com diferenciação neuroendócrina. Cerca de metade dos casos são puros e a outra metade corresponde a tumores mistos com outro componente, sendo o carcinoma urotelial o mais frequente. Os casos com diferenciação mista são incluídos nesta categoria. Continua a haver alguma controvérsia relativamente à percentagem do componente neuroendócrino necessária para se classificar um tumor como carcinoma neuroendócrino. Do ponto de vista prático, casos com um componente de carcinoma neuroendócrino de pequenas células, independentemente da quantidade, são tratados como carcinoma neuroendócrino de pequenas células, com a maior série na literatura a incluir casos com apenas um componente focal de carcinoma de pequenas células.<sup>28-32</sup> Por exemplo, a National

Comprehensive Cancer Network (NCCN — Rede Nacional Abrangente Contra o Câncer) inclui tumores com “qualquer componente de pequenas células” na categoria de carcinoma de células não uroteliais.<sup>32,33</sup> O diagnóstico é definido por critérios morfológicos, mas a maioria dos casos demonstra evidências de diferenciação neuroendócrina por imuno-histoquímica. Os marcadores imuno-histoquímicos mais sensíveis são o CD56 e a sinaptofisina.<sup>15</sup> O TTF-1 é expresso em cerca de 50% dos casos.<sup>34,35</sup> Em casos com morfologia pura de pequenas células, a possibilidade de disseminação direta a partir de um órgão adjacente ou de metástases tem de ser excluída clinicamente.

Por último, existem carcinomas com origem na bexiga que não têm diferenciação específica e que, baseado na exclusão de metástases de outro local, são considerados como primários no trato urinário. Na classificação da OMS de 2004, estes foram incluídos como uma variante do carcinoma urotelial, mas, considerando que por definição não têm diferenciação urotelial, devem ser apresentados em relatório utilizando a categoria “carcinoma, impossível determinar o tipo”.<sup>13</sup>

### **Subtipo/variante histológica**

A classificação da OMS de 2016 inclui várias variantes morfológicas reconhecidas conforme descrito na tabela seguinte.<sup>12</sup> Como o carcinoma urotelial tem uma capacidade notável para variação morfológica, o número de variantes histológicas que foram descritas na literatura é extenso.<sup>36,37</sup> No desenvolvimento da classificação de 2016 da OMS, nem todos são incluídos.<sup>12</sup> Em geral, as variantes que foram especificamente reconhecidas pertencem a três categorias amplas. As variantes que têm uma morfologia pouco definida, tal como a variante em ninho, podem ser mal diagnosticadas como benignas ou consideradas como de baixo grau, apesar de o seu comportamento ser o mesmo que para tumores de alto grau. Na segunda categoria estão tumores que têm uma morfologia que mimetiza outros tumores. Por último, estão os tumores que têm implicações de prognóstico ou terapêuticas importantes.

A importância da variante histológica nas decisões sobre o tratamento clínico tem recebido cada vez mais atenção clínica.<sup>38,39</sup> Foram realçadas algumas variantes devido à elevada frequência de subestadiamento quando presente em amostras de biopsia ou TURBT.<sup>2</sup> Existe um número crescente de algoritmos terapêuticos que incorporam a variante histológica como um fator significativo.<sup>40</sup> No caso do carcinoma urotelial T1, a presença da variante histológica é uma característica utilizada para determinar a necessidade de cistectomia imediata.<sup>32,41</sup>

O nível de evidências para variantes específicas com informação de prognóstico independente varia da variante sem importância clínica, mas com importância para o diagnóstico (p. ex., em ninho, microquístico, etc.), a variante sem dados, a variante com dados que indicam que é importante para o prognóstico (p. ex., micropapilar, plasmacitoide, sarcomatoide). Em vez de tornar a apresentação em relatório de subtipos específicos obrigatória e a de outros subtipos que não têm dados como recomendada, considera-se mais adequado que toda a categoria seja um elemento obrigatório.

Recomenda-se que a percentagem da variante histológica seja apresentada em relatório (isto é recomendado na monografia da OMS de 2016).<sup>12</sup> Os dados de suporte são muito limitados e só estão disponíveis para variantes selecionadas (micropapilar, sarcomatoide, semelhante a linfopitelioma) com diferenciação divergente (glandular, escamosa). Os dados disponíveis também são insuficientes para definir quantidades específicas de cada variante específica, de

modo a que seja clinicamente significativo. Dada a falta de dados, se a variante histológica for identificada, deve ser apresentada no relatório juntamente com a percentagem estimada do tumor para o qual está a ser elaborado o relatório. Para casos com mais de uma variante presente, recomenda-se que a percentagem de cada uma seja documentada.

## Classificação da OMS para tumores do trato urotelial<sup>a12</sup>

Descritor	Códigos ICD-0
<b>Tumores uroteliais</b>	
<i>Carcinoma urotelial de tipo infiltrativo</i>	8120/3
Em ninho, incluindo grande ninho	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Semelhante a linfoepitelioma	8082/3
Plasmacitoide/célula em anel de sinete/difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Células gigantes	8031/3
Mal diferenciado	8020/3
Rico em lípidos	
Células claras	
<i>Lesões uroteliais não invasivas</i>	
Carcinoma urotelial <i>in situ</i>	8120/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, baixo grau	8130/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, alto grau	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferação urotelial de potencial maligno incerto	
Displasia urotelial	
<b>Neoplasias de células escamosas</b>	
Carcinoma de células escamosas puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma de células escamosas	8052/0
<b>Neoplasias glandulares</b>	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Misto	8140/3
Adenoma viloso	8261/0
<b>Carcinoma do úraco</b>	8010/3
<b>Tumores de tipo Mülleriano</b>	
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometriode	8380/3
<b>Tumores neuroendócrinos</b>	
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	8041/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Tumor neuroendócrino bem diferenciado	8240/3

Descritor	Códigos ICD-0
Paraganglioma <sup>b</sup>	8693/1

<sup>a</sup> Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado com /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma *in situ* e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

<sup>b</sup> O paraganglioma não é um tumor derivado do epitélio.

© WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) (OMS/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão

 **Retroceder**

## Nota 6 — Carcinoma não invasivo (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A maioria dos doentes com carcinoma urotelial apresenta inicialmente doença não invasiva. A maioria destes tem um tumor papilar não invasivo e muito menos frequentemente tem CIS urotelial como diagnóstico inicial. Os tumores papilares não invasivos correspondem a uma percentagem de 70% a 75% dos casos diagnosticados pela primeira vez, em que mais de metade pertence a categorias mais baixas (neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno, carcinoma papilar de baixo grau).<sup>42,43</sup> O CIS urotelial corresponde, na sua forma pura, a uma percentagem entre 1% e 3% dos tumores uroteliais diagnosticados pela primeira vez e é, por definição, de alto grau.<sup>44</sup> Muito mais frequentemente, coexiste com carcinoma urotelial papilar de alto grau e foi encontrado associado ao carcinoma urotelial invasivo em até 65% dos casos.<sup>44-46</sup> Os tumores papilares variam de benignos (papiloma, neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno) a carcinomas de baixo e alto graus. O CIS e o carcinoma papilar desenvolvem-se por diferentes vias genéticas e têm diferentes comportamentos biológicos, pelo que são considerados como diferentes entidades dentro da categoria não invasiva.<sup>47</sup>

A classificação dos tumores uroteliais não invasivos nas categorias papilar e em *in situ* tem implicações para o prognóstico e para o tratamento. Além disso, a identificação de CIS coexistente com carcinoma papilar também é importante para o prognóstico e o tratamento. Em amostras de biopsia e TURBT, ambos os diagnósticos podem ser fornecidos quando o carcinoma papilar e o CIS estão presentes em diferentes fragmentos de tecido ou em amostras submetidas originárias de locais diferentes. Quando a lesão plana está presente numa posição adjacente e em continuidade com um tumor papilar, a questão passa a ser se a parte plana representa uma “extensão” do tumor papilar ou CIS coexistente. Não existem critérios geralmente aceites para tomar esta decisão, mesmo apesar de o diagnóstico ter significado clínico. Nesta situação, recomendaríamos fazer o diagnóstico de CIS associado (i) se existir um intervalo de urotélio normal entre o tumor papilar e a lesão plana ou (ii) se a morfologia da lesão plana for diferente da do epitélio na superfície de “folhagens” papilares.

No caso de doentes que apresentem carcinoma urotelial invasivo, o reconhecimento e a

documentação de um carcinoma papilar não invasivo e/ou CIS continua a ser importante. No caso de doentes com doença T1, a presença de CIS indica um risco significativamente aumentado de recorrência posterior e de progressão para doença invasiva muscular. No caso de doentes com CIS da bexiga que não respondem à terapêutica com BCG, esta é uma indicação para cistectomia precoce.<sup>41,48,49</sup> A presença de CIS associado em doença T1 de alto grau diagnosticado pela primeira vez, pode ser igualmente utilizada para suportar a decisão de cistectomia precoce.<sup>41,50</sup> No caso de doentes que apresentem carcinoma urotelial invasivo, existem dados que indicam que os casos que surgem através da via “papilar” têm um melhor prognóstico, estágio a estágio, do que aqueles que se desenvolvem através da via “plana”.<sup>51,52</sup>

Também existem evidências de que a extensão do CIS é relevante, pelo que distinguir entre um foco único e doença difusa (ou multifocal) é importante. Para fins deste conjunto de dados, difusa é definida como a presença de CIS em mais do que um local, conforme indicado por biopsias submetidas em separado, ou envolvendo mais do que um fragmento de tecido numa amostra de TURBT.

Por último, o CIS não urotelial também pode ocorrer no trato urinário. Mais frequentemente, este é o CIS de células escamosas tipicamente associado a metaplasia escamosa com queratinização. Pode ser identificado em doentes com carcinoma de células escamosas invasivo, mas também pode ser diagnosticado na ausência de doença invasiva. O adenocarcinoma *in situ* não é uma lesão bem definida no trato urinário. Em casos de metaplasia intestinal, é possível observar vários graus de atipia até displasia de alto grau, um termo que preferimos em vez de adenocarcinoma *in situ*. O CIS urotelial pode mostrar áreas de diferenciação escamosa e glandular, que não seriam diagnosticadas como carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma *in situ*, respetivamente.

 [Retroceder](#)

## Nota 7 — Lesões epiteliais associadas (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

São reconhecidas no trato urinário várias lesões neoplásicas que não são carcinoma. Estas incluem lesões papilares, tais como papiloma urotelial, neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno e papiloma urotelial invertido. De igual modo, podem ser observadas lesões planas, como displasia urotelial, metaplasia escamosa com queratinização e displasia e metaplasia intestinal com displasia. A identificação destas lesões pode ter implicações no diagnóstico (p. ex., a presença de metaplasia escamosa com queratinização e displasia suporta o diagnóstico de carcinoma de células escamosas primário), mas não tem, de outra forma, prognóstico ou importância clínica comprovados conhecidos. Embora possa ser útil apresentar tais achados no relatório, para que seja mais completo, este não é considerado um elemento obrigatório no contexto do diagnóstico de carcinoma.

 [Retroceder](#)



## Nota 8 — Grau histológico do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A classificação histológica dos tumores uroteliais é melhor considerada em duas categorias: tumores papilares não invasivos e carcinoma invasivo. No caso de tumores papilares não invasivos, a classificação da OMS de 2016 continua a ser a mesma que a classificação da OMS de 2004, mantendo a recomendação do sistema de classificação apresentado pela primeira vez em 1997 pela International Society of Urological Pathology (ISUP — Sociedade Internacional de Patologia Urológica).<sup>53</sup> Este sistema é agora recomendado por quase todas as principais instituições de patologia e urologia como o sistema de classificação preferido.<sup>2,4</sup>

Este é um sistema de 3 camadas em que se considera que a categoria mais baixa da neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno representa um tumor sem capacidade de invadir ou metastizar, que é, como tal, considerado uma neoplasia benigna.<sup>54</sup> Esta lesão representa 21% a 36% dos tumores papilares não invasivos (Ta) diagnosticados pela primeira vez<sup>55,56</sup> e, em geral, entre 11% e 21% dos tumores papilares não invasivos da bexiga diagnosticados pela primeira vez.<sup>57,58</sup> Para relatórios de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno não é utilizado este conjunto de dados. É, apesar disso, um diagnóstico significativo e indica um risco acrescido para o desenvolvimento de outras neoplasias do trato urinário. Num estudo de grande dimensão que incluiu 1006 tumores papilares não invasivos (neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno, 212 [21%]; carcinoma papilar de baixo grau, 603 [60%]; carcinoma papilar de alto grau, 191 [19%]), tratados por TUR, com ou sem terapêutica intravesical, a recorrência ocorreu em 18%, 35% e 34% de cada, respetivamente, e a progressão em 2%, 7% e 29%, respetivamente.<sup>55</sup> A maioria dos estudos teve resultados similares com ou sem risco mínimo de progressão no grau ou no estágio de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno.<sup>55,57,59,60</sup>

Existem diferenças significativas no risco de progressão até carcinoma invasivo e morte decorrente de cancro da bexiga, entre carcinoma urotelial papilar de baixo e alto graus.<sup>55,61,62</sup> O grau do carcinoma papilar não invasivo é a principal variável na escolha da terapêutica nestes doentes.<sup>41</sup> Outras características importantes na previsão do desfecho em doentes com tumores papilares Ta são o número de tumores/multifocalidade<sup>62-65</sup>, o tamanho do tumor<sup>62,66-68</sup>, a presença de CIS associado<sup>62</sup> e os antecedentes de recorrência anterior<sup>62</sup>. Também foi sugerido que no caso de tumores papilares de baixo grau, a frequência das cistoscopias de seguimento pode ser reduzida.<sup>69</sup>

A heterogeneidade dos graus não é rara no carcinoma urotelial papilar, sendo descrita em até 32% dos casos.<sup>54,70</sup> É atualmente recomendado que o grau do tumor se baseie no grau mais alto presente. Alguns autores recomendaram considerar um tumor como sendo de baixo grau se o componente de alto grau corresponder a menos de 5% do volume do tumor.<sup>54,71</sup> Utilizando o sistema de classificação da OMS de 1999, Billis *et al* descobriram que tumores puros de grau 3 invadem mais frequentemente o músculo do que tumores mistos de graus 2 e 3.<sup>70</sup> Também referiram que os tumores puros de grau 1 eram invasivos em 25% dos casos em comparação com 66% de tumores predominantemente de grau 1 com um componente de grau 2.<sup>70</sup> Não foram fornecidas percentagens específicas em casos de graus mistos. Noutro estudo, Cheng *et al* estudaram a heterogeneidade dos graus em neoplasias papilares não invasivas utilizando o sistema de classificação ISUP de 1998.<sup>54</sup> Os tumores foram avaliados com base nos graus predominantes e secundários, tendo os componentes secundários sido ignorados se inferiores a 5%.<sup>54</sup> No seu estudo,

os graus pior, predominante e médio foram todos importantes fatores preditivos da progressão.<sup>54</sup> A progressão foi mais elevada em tumores puros de alto grau (alto grau > 95%) do que em tumores mistos de alto/baixo grau (5% a 95% de alto grau).<sup>54</sup> Noutro estudo, tumores com menos de 10% de grau histológico alto (5% dos casos) foram comparados com tumores de baixo e de alto grau.<sup>72</sup> A sobrevivência livre de progressão e específica do cancro foi semelhante para tumores de baixo grau e significativamente melhor do que para casos de alto grau.<sup>72</sup> Os dados limitados não permitem a confirmação definitiva relativamente à apresentação de casos em relatório com um pequeno volume de tumor de alto grau nem determinar qual a percentagem de tumor de alto grau necessária para indicar um prognóstico significativamente pior. A International Consultation on Urologic Disease (ICUD — Consultoria Internacional sobre Doença Urológica) não recomenda a aplicação de uma percentagem arbitrária de tumor de alto grau quando se procede à atribuição de um grau.<sup>1</sup> A classificação da OMS de 2016 recomenda a classificação baseada no componente de grau mais elevado e reconhece a incerteza da abordagem dos casos com uma pequena proporção de tumor de alto grau. Indica que “pode ser prudente indicar a proporção da doença de alto grau”.

O sistema de classificação da OMS de 1973 para tumores papilares continua a ser utilizado em muitas regiões e algumas linhas de orientação publicadas recomendam especificamente a apresentação da classificação da OMS juntamente com a classificação de 1973,<sup>41,73,74</sup> enquanto outras sugerem que a classificação de 1973 deve ser fornecida com base numa opção da instituição.<sup>2,4,12</sup> O fornecimento de argumentação detalhada a favor ou contra a classificação da OMS de 1973 não está no âmbito desta observação. Os leitores interessados podem rever estas discussões noutros locais.<sup>1,73,-75</sup> Existe literatura extensa sobre o sistema da OMS de 1973 que documenta a sua importância como fator preditivo do desfecho do carcinoma urotelial papilar. Isto inclui muitos estudos que utilizam material de ensaios clínicos de fase III. As atuais tabelas de risco da European Organisation for Treatment and Research of Cancer (EORTC — Organização Europeia para Tratamento e Investigação do Cancro), desenvolvidas a partir dos dados de 8 ensaios clínicos de fase III, utilizam o sistema de classificação da OMS de 1973.<sup>62</sup> O conjunto de dados da International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR — Colaboração internacional sobre a elaboração de relatórios de cancro) segue a abordagem da classificação da OMS de 2016 com apresentação em relatório da classificação da OMS de 2016 como elemento obrigatório e a inclusão de outros sistemas de classificação como opcional.<sup>12</sup>

A classificação do carcinoma urotelial invasivo é outra área de controvérsia. Na América do Norte, a vasta maioria dos carcinomas uroteliais invasivos tem sido diagnosticada como sendo de alto grau, em contraste com estudos europeus em que uma percentagem substancial dos tumores invasivos foi classificada como grau 2 ou mesmo 1. Atualmente, existe um consenso geral de que os tumores de grau 1 (OMS 1973), que correspondem maioritariamente à neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno, não têm capacidade invasiva.<sup>76-78</sup> Nos estudos que utilizam o sistema de classificação da ISUP de 1998/OMS de 2004, a grande maioria dos tumores invasivos é de alto grau.<sup>79,80</sup> O grupo de patologia da ICUD concluiu que todos os carcinomas invasivos devem ser considerados como sendo de alto grau.<sup>1,81</sup> Foi salientado que existem variantes do carcinoma urotelial que têm características citológicas de baixo grau, como a variante em ninho, mas parecem comportar-se estágio a estágio, como o carcinoma de alto grau usual.<sup>82-85</sup> Quando uma variante histológica deste tipo está presente, e apesar da citologia indiferenciada, os tumores devem ser classificados como sendo de alto grau, de modo a refletir o comportamento biológico.<sup>86</sup> Apesar disso, é igualmente evidente que muitos patologistas têm classificado os carcinomas uroteliais

invasivos utilizando o sistema da OMS de 1973 e outros sistemas e demonstraram a sua importância para o prognóstico.<sup>62,77,87,88</sup> A classificação da OMS de 2016 recomenda que a classificação do carcinoma invasivo continue a ser feita utilizando o sistema da OMS de 2004, reconhecendo que a grande maioria dos tumores será de alto grau.<sup>12</sup> Se os tumores invasivos forem classificados utilizando um sistema de classificação alternativo, isto deverá ser indicado.

↑ Retroceder

## Nota 9 — Estado da camada muscular própria (obrigatório)

A presença ou a ausência da camada muscular própria é uma peça de informação fundamental para determinar a adequação de uma amostra de biopsia ou TUR que contenha carcinoma invasivo.<sup>2,41,73</sup> Para esses doentes, a ausência de camada muscular própria numa amostra de TURBT seria uma indicação para realização de uma TUR de repetição se o tratamento realizado tiver sido outro além de cistectomia. Está bem documentado que a ausência da camada muscular própria numa amostra de TURBT está associada a um risco significativamente aumentado de doença residual e de recorrência precoce.<sup>110</sup> As atuais linhas de orientação da European Association of Urology (EAU — Associação Europeia de Urologia) recomendam a repetição da TUR (i) após uma TUR inicial incompleta, (ii) se não existir músculo na amostra após ressecção inicial, com exceção de tumores Ta e LG/G1 e CIS primário, (iii) em todos os tumores T1 e (iv) em todos os tumores HG/G3, exceto CIS primário.<sup>41</sup> É, geralmente, considerado adequado acrescentar uma observação sobre a presença ou a ausência de camada muscular própria numa amostra de biopsia ou TUR, independentemente da presença ou ausência de carcinoma invasivo.

↑ Retroceder

## Nota 10 — Extensão da invasão (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A apresentação da extensão da invasão em relatório é uma parte fundamental da avaliação dos carcinomas com origem no trato urinário. Os elementos incluídos refletem as referências anatómicas que são essenciais para o estadiamento patológico de cada tumor e variam consoante o local do trato urinário.<sup>89</sup> Não é adequado atribuir um estágio patológico em amostras de biopsia ou TUR e o estágio patológico não é um elemento neste conjunto de dados. É, contudo, possível, reconhecer o estágio menos patológico possível num determinado caso com base na avaliação da extensão da invasão.

O diagnóstico de invasão pode ser difícil. Ao longo do trato urotelial, as características histológicas indicativas de invasão do estroma incluem células tumorais individuais, ninhos ou cordões irregulares de células, artefactos de retração à volta dos ninhos, aumento da eosinofilia citoplasmática e uma resposta estromal mixoide ou desmoplásica.<sup>90,91</sup> Vários estudos documentaram a dificuldade no diagnóstico de invasão.<sup>92-94</sup> Dois estudos de grande dimensão, baseados na análise central de doentes que são incluídos em ensaios clínicos, demonstraram o sobrediagnóstico de invasão em 35% a 53% dos casos.<sup>95,96</sup> Os estudos também demonstraram a

falta de concordância entre patologistas com especial interesse na patologia urológica.<sup>97</sup> Em alguns casos, a imuno-histoquímica com marcadores abrangentes (“pan”) de citoqueratina é útil na identificação de células individuais, sobretudo em situações em que existe infiltrado inflamatório intenso. Segundo os princípios do sistema de estadiamento TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro), o diagnóstico de invasão deve ser limitado a casos com invasão inequívoca.<sup>89</sup>

A identificação da invasão de fibras do músculo liso em amostras da pélvis renal, dos uréteres e da uretra são todas indicativas de doença T2. Na bexiga, a presença da muscularis mucosae complica a interpretação, uma vez que o envolvimento destas fibras ainda representa um tumor T1.<sup>98</sup> As fibras da muscularis mucosae podem estar presentes em toda a bexiga.<sup>11</sup> A região do trígono/colo vesical tem menos frequentemente fibras da muscularis mucosae reconhecíveis e, de uma perspectiva prática, o envolvimento do músculo liso nesta localização indica quase sempre invasão da camada muscular própria. As fibras da muscularis mucosae são tipicamente finas e ralas e formam pequenos feixes que afunilam nas extremidades e têm normalmente apenas algumas células de espessura. Não têm o citoplasma eosinofílico característico da camada muscular própria. Muitas vezes, as fibras são observadas associadas a uma camada de vasos sanguíneos de parede espessa. Porém, a muscularis mucosae pode ficar, ocasionalmente, espessada e com melhor definição, assemelhando-se mais de perto à camada muscular própria. A smootelina, uma proteína do citoesqueleto, é expressa de forma diferente na camada muscular própria e não na muscularis mucosae.<sup>99</sup> A aplicação em casos difíceis pode ser útil, mas na maior parte dos casos o marcador não é aplicado de forma disseminada.<sup>100,101</sup> Em relação à utilização da smootelina para o estadiamento, a ISUP menciona que “a experiência limitada e os dados em conflito impedem que, nesta altura, a smootelina ou a vimentina sejam recomendadas como rotina para a subclassificação de tipo muscular”.<sup>15</sup> Em alguns casos, não é possível ter a certeza se o envolvimento do músculo liso representa a muscularis mucosae ou a camada muscular própria. Nestes casos, essa situação deve ser especificamente mencionada. Deve repetir-se a TUR nestes casos, se necessário, para determinar a real profundidade do envolvimento.<sup>101</sup>

A avaliação da presença ou ausência de invasão da camada muscular própria também pode ser dificultada por artefactos da cauterização. Isto pode originar alterações do estroma que mimetizam o músculo liso, o que leva ao sobre-estadiamento, ou que tornam a camada muscular própria irreconhecível, o que leva ao subestadiamento.<sup>2</sup> Os patologistas utilizaram a histoquímica (coloração tricromática) ou a imuno-histoquímica (desmina) para ajudar a determinar se o músculo está representado em tecido cauterizado, mas não estão disponíveis estudos controlados sobre a fiabilidade destas abordagens.

O carcinoma urotelial pode ser primário na uretra prostática, mas na maioria dos casos observa-se envolvimento associado a um tumor da bexiga.<sup>102-104</sup> Entre os doentes do sexo masculino com cancro da bexiga, existe envolvimento da próstata em aproximadamente 4% dos casos.<sup>105</sup> Foi encontrado envolvimento prostático em 15% a 48% dos doentes submetidos a cistoprostatectomia devido a carcinoma urotelial da bexiga.<sup>106-109</sup> O envolvimento é normalmente por CIS urotelial, mas são ocasionalmente observados tumores papilares. A extensão para dentro dos canais prostáticos está frequentemente presente nestes casos e não deve ser confundida com invasão. Na ausência de invasão, pode ocorrer inflamação em redor dos canais. Normalmente, a invasão do tecido conjuntivo subepitelial ou do estroma prostático desencadeia uma resposta desmoplásica. É frequentemente necessário utilizar a imuno-

histoquímica para distinguir o carcinoma urotelial do carcinoma prostático de alto grau.<sup>15</sup> Podem estar presentes diferenciação glandular e/ou escamosa, tal como acontece com o carcinoma urotelial de outros locais.

## **Nota 11 — Subestadiamento da doença T1 (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Foram feitos muitos esforços para estabelecer o método ideal de identificação de tumores T1 com risco baixo e risco elevado de recorrência, progressão e morte devido a cancro da bexiga. Um foco de muitos destes relatórios tem sido o “subestadiamento” dos tumores T1. Os dois métodos mais utilizados podem ser divididos em quantitativo e anatómico.

O maior volume de literatura tentou utilizar a muscularis mucosae (MM) como uma referência para subdividir os tumores T1 em 2 ou 3 subgrupos. O primeiro estudo deste tipo foi o relatório de Younes *et al* que dividiram os tumores em T1a (invasão superficial da MM), T1b (até à MM) e T1c (invasão profunda além da MM).<sup>111</sup> Descobriram que os tumores T1b/T1c estavam associados a pior sobrevivência livre de progressão e específica do cancro. Desde este relatório, inúmeros grupos relataram a sua experiência com esta abordagem.<sup>111</sup> O maior estudo até à data é o de Roupêt *et al* (2013), em que foram avaliados 587 casos de várias instituições em França.<sup>112</sup> Na análise multivariável, os tumores pT1b (envolvendo a MM ou invasão profunda além da MM) tiveram sobrevivência livre de recorrência, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência específica do cancro significativamente piores.<sup>112</sup> Estes autores também forneceram uma análise completa da literatura em que foram revistas 21 publicações anteriores.<sup>112</sup> Com base nesta análise, é possível fazer algumas observações: (i) a capacidade de avaliar a MM variou de 58% a 100%, (ii) em análise univariável, a utilização da MM foi um fator preditivo importante de sobrevivência livre de recorrência em 4/12 relatórios, de sobrevivência livre de progressão em 15/17 relatórios e de sobrevivência livre de cancro em 4 dos 7 relatórios e (iii) em análise multivariável foi significativa para sobrevivência livre de recorrência em 3/12, para sobrevivência livre de progressão em 13/16 e para sobrevivência específica do cancro em 3/6 publicações.<sup>112</sup> Posteriormente, foram publicados mais estudos.<sup>113-115</sup> O estudo de Orsolo *et al* (2015) é importante porque é um estudo prospetivo que utilizou o subestadiamento com base na invasão superficial da MM (T1a) *versus* envolvimento da MM ou invasão profunda além da MM (T1b) para estratificar o tratamento do doente.<sup>115</sup> Entraram no protocolo relatórios de publicações sobre os 200 primeiros doentes.<sup>115</sup> Apesar de o seguimento ser limitado neste relatório inicial, o subestadiamento foi um fator preditivo muito importante da progressão do tumor em análises multivariáveis.<sup>115</sup> Estes autores concluíram: “No cancro da bexiga HGT1, a estratégia de realizar uma segunda TUR apenas nos casos T1b resulta numa taxa de progressão global baixa de 15,5%. Os tumores que invadem profundamente a lâmina própria (HGT1b) demonstraram um aumento de três vezes no risco de progressão. O subestadiamento deve ser avaliado por rotina, com os casos de HGT1b a serem cuidadosamente avaliados em relação a cistectomia. A inclusão no sistema TNM também deve ser cuidadosamente considerada.”<sup>115</sup>

A segunda principal abordagem ao subestadiamento utilizou a quantificação da profundidade ou do volume do carcinoma invasivo. Neste caso, a literatura é menos robusta do que em relação à utilização da MM. Uma análise de vários estudos<sup>114,116-121</sup> demonstra que esta abordagem também

tem mérito. Em dois destes estudos, os autores medem a profundidade máxima da invasão perpendicular à superfície da mucosa.<sup>116,121</sup> Este método tem a dificuldade de orientação dos fragmentos e a identificação da superfície da mucosa ou da membrana basal. Noutros estudos, a medição baseia-se no comprimento linear máximo do tumor invasivo, independentemente da orientação.<sup>114,117-121</sup> Os pontos-limiar foram de 0,5 mm ou 1,0 mm. A maior série (509 doentes), que também teve o seguimento mais prolongado (mediana de 81 meses), utilizou o ponto limiar de 1,0 mm (baseado na soma da dimensão máxima de todos os focos invasivos) e demonstrou uma forte correlação com sobrevivência livre de recorrência, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência específica do cancro.<sup>118</sup>

As linhas de orientação recentes recomendaram, em geral, que os patologistas forneçam alguma indicação sobre o volume ou a profundidade da invasão sem especificar um método preferencial.<sup>4</sup> Nas recomendações da ICUD relativas à quantificação, Amin *et al* mencionaram “Recomenda-se que os patologistas forneçam algum tipo de estimativa da invasão da lâmina própria em tumores pT1 (p. ex., focal, multifocal, extenso, etc.)” e “O envolvimento da MM pode ser incluído num comentário visando fornecer informações sobre a profundidade/extensão da invasão”. A classificação da OMS de 2016 segue esta recomendação, tal como as linhas de orientação de elaboração de relatórios do College of American Pathologists (Colégio de Patologistas Americanos).<sup>4,12</sup>

As linhas de orientação clínicas também destacaram a importância da profundidade da invasão. Na secção da ICUD sobre o tratamento de Ta de alto grau, CIS e carcinoma urotelial T1, a primeira recomendação do autor é “A avaliação do carcinoma urotelial T1 deve basear-se no grau do tumor, na recorrência precoce, na multiplicidade, no tamanho do tumor, no CIS concomitante, no carcinoma urotelial que envolva a mucosa ou os canais prostáticos e na profundidade da invasão.”<sup>122</sup>

Devido ao potencial de informações adicionais em tumores T1 terem impacto direto na tomada de decisões clínicas, as linhas de orientação da ICCR incluíram o subestadiamento da doença T1 como um elemento não obrigatório. O conjunto de dados também fornece métodos alternativos para apresentação em relatório, pois os dados existentes não são suficientes para recomendar uma alternativa em detrimento de outras.

 **Retroceder**

## **Nota 12 — Invasão linfovascular (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Os dados sobre a invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) no carcinoma urotelial da bexiga têm continuado a aumentar, havendo hoje em dia séries de grande dimensão a serem apresentadas em relatórios.<sup>123-127</sup> Incluíram séries multi-institucionais muito grandes (p. ex., Kluth *et al*<sup>126</sup> — 8102 doentes), casos de ensaios clínicos de fase 3 (von Rundstedt *et al*<sup>127</sup> — SWOG4B951/NCT00005047) e elaboração de pontuações de prognóstico (Eisenberg *et al*<sup>125</sup> — pontuação SPARC), tendo sido constatado em todos que a LVI é um fator preditivo do resultado independente altamente significativo.



Os estudos que tenham avaliado a importância da LVI especificamente em material de biópsia ou TURBT são muito mais limitados.<sup>121,128-137</sup> Basearam-se quase todos na avaliação com hematoxilina/eosina, com utilização limitada de imuno-histoquímica. A frequência da avaliação da LVI variou de < 10% até tão elevada quanto 67%. Entre os melhores estudos estão o documento de Olsson *et al* (2013), de base populacional [todos são tumores T1 diagnosticados pela primeira vez (N = 211)] na região sudeste da Suécia com tratamento relativamente uniforme.<sup>137</sup> Estes autores identificaram a LVI em 8% dos casos e também incluíram uma categoria indeterminada (22% dos casos).<sup>137</sup> A presença da LVI foi um fator preditivo independente de sobrevivência livre de recorrência, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência específica do cancro.<sup>137</sup> Pelo contrário, o estudo prospetivo de Orsola *et al* (2005) não encontrou associação significativa com a sobrevivência livre de progressão ou específica de cancro.<sup>138</sup> Este estudo é limitado pelo curto período de seguimento. Em geral, a maioria destes estudos descobriu que a LVI era importante, embora, conforme indicado, os dados sejam limitados.

Dados específicos sobre a determinação da LVI em amostras de biópsia/TUR do trato superior e da uretra não estão disponíveis. Existem vários relatórios em que se observou que a LVI era importante (vários “endpoints”) em amostras de ressecção do carcinoma urotelial do trato superior.<sup>139-142</sup> Estas séries contemporâneas de grande dimensão identificaram consistentemente a LVI como um parâmetro significativo no cancro do trato urinário superior. Por exemplo, o estudo realizado por Cha *et al* (2012) foi uma análise retrospectiva multi-institucional de 2244 doentes tratados por nefroureterectomia radical.<sup>139</sup> Os casos foram divididos em coortes de desenvolvimento e de validação externa. A LVI (baseada em relatórios patológicos) foi um fator preditivo independente da sobrevivência livre de recorrência e da sobrevivência específica do cancro em ambas as coortes e foi incluída em nomogramas de sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência específica do cancro aos 2 anos e aos 5 anos.<sup>139</sup>

No caso do carcinoma uretral não existe literatura substancial disponível. Nas linhas de orientação sobre carcinoma uretral (Guidelines on Urethral Carcinoma) da EAU de 2013, a LVI não foi reconhecida como um indicador de prognóstico.<sup>143</sup>

O papel da imuno-histoquímica na determinação da presença ou ausência da LVI tem sido limitado. O problema com o reconhecimento da LVI em cortes de tecido corados com hematoxilina/eosina foi demonstrado no caso do carcinoma urotelial. Algaba<sup>144</sup> e Lopez-Beltran<sup>73</sup>, entre outros, destacaram a importância da utilização de critérios estritos, que devem ser seguidos. Os critérios recomendados por Algaba (2006) incluíram células tumorais muito coesas, com um bordo liso e células na periferia com aspeto tipo concha, trombos tumorais flutuantes livres no lúmen de uma cavidade com um revestimento de células endoteliais inequívoco, presença de fibrina e/ou glóbulos vermelhos à volta do trombo e espaço associado de preferência a uma arteríola com o estroma circundante de aspeto normal.<sup>144</sup>

A possibilidade da realização de imuno-histoquímica por rotina em casos T1 é bastante discutida, mas não existem muitos dados. Num relatório<sup>130</sup>, foi realizada imuno-histoquímica para D2-40 e CD34 em 25 amostras de TUR, tendo a avaliação da LVI por hematoxilina/eosina sido alterada em apenas um caso. Isto contrasta com o relatório de Larsen *et al* (1990) que descobriram que apenas 14% dos casos diagnosticados como LVI por hematoxilina/eosina foram confirmados por imuno-histoquímica.<sup>128</sup> É provável que o estudo de Larsen exagere o problema de atribuição excessiva de LVI na prática atual. O comité de patologia da ICUD salientou que existe um valor bem documentado

em utilizar a imuno-histoquímica noutros órgãos para maximizar a deteção da LVI (p. ex., mama, etc.), mas pouco documentado no caso do carcinoma urotelial. Concluíram que “A utilização geral de imuno-histoquímica em contextos de rotina não pode ser, contudo, recomendada, uma vez que a realização de exames com dois corantes imuno-histoquímicos em blocos de parafina selecionados com cancro da bexiga seria extremamente morosa e dispendiosa.”<sup>86</sup>

Apesar de os dados sobre LVI em amostras de biopsia/TUR serem limitados, as evidências convincentes em estudos de ressecção de grande dimensão sobre carcinoma urotelial da bexiga e do trato superior suportam a inclusão como um elemento obrigatório neste conjunto de dados.

↑ Retroceder

## Nota 13 — Patologia coexistente (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

As amostras de biopsia e ressecção endoscópica de todo o trato urinário que são diagnosticadas com carcinoma também podem demonstrar várias condições não neoplásicas. Apesar de alguns achados, como metaplasia escamosa com queratinização e metaplasia intestinal difusa, poderem ser relevantes em casos específicos, a apresentação em relatório destes achados não tem importância significativa para ser considerada um elemento obrigatório.

↑ Retroceder

## Nota 14 — Exames complementares (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Atualmente, não são recomendados exames complementares para utilização de rotina no carcinoma urotelial do trato urinário. Se forem realizados exames imuno-histoquímicos para o diagnóstico diferencial ou para auxiliar no estadiamento ou na deteção da LVI, poderão ser indicados nesta secção. Se forem realizados exames complementares mediante pedido do médico ou no cumprimento de uma política institucional ou por qualquer outro motivo, estes devem ser incluídos no relatório.

### Referências

- 1 Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, Cheville JC, Kristiansen G, Cote RJ, Delahunt B, Eble JN, Genega EM, Gulmann C, Hartmann A, Langner C, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Merce J, Netto GJ, Oliva E, Rao P, Ro JY, Srigley JR, Tickoo SK, Tsuzuki T, Umar SA, Van der Kwast T, Young RH and Soloway MS (2015). Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 28(5):612-630.



- 2 Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA and Van der Kwast TH (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 63(2):321-332.
- 3 Chandra A, Griffiths D and McWilliam LJ (2010). Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. *J Clin Pathol* 63(6):475-479.
- 4 College of American Pathologists (CAP) (2017). *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Urinary Bladder*. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/urinary-17protocol-3300.pdf> (Accessed 1<sup>st</sup> March 2017).
- 5 Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M and Montironi R (2002). Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 55(9):641-647.
- 6 Oxley JD, Cottrell AM, Adams S and Gillatt D (2009). Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 55(6):705-708.
- 7 Baker PM and Young RH (2000). Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: a report of 4 cases. *Hum Pathol* 31(6):678-683.
- 8 Chan TY and Epstein JI (2004). Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 28(7):909-913.
- 9 Lopez JI, Schiavo-Lena M, Corominas-Cishek A, Yague A, Bauleth K, Guarch R, Hes O and Tardanico R (2013). Nephrogenic adenoma of the urinary tract: clinical, histological, and immunohistochemical characteristics. *Virchows Arch* 463(6):819-825.
- 10 Pina-Oviedo S, Shen SS, Truong LD, Ayala AG and Ro JY (2013). Flat pattern of nephrogenic adenoma: previously unrecognized pattern unveiled using PAX2 and PAX8 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 26(6):792-798.
- 11 Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW and Amin MB (2007). Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31(9):1420-1429.
- 12 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC Press, Lyon, France.
- 13 WHO (World Health Organization) (2004). *World Health Organization Classification of*

*Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ.* Eble JN, Sauter G, Epstein JI and Sesterhenn IA. IARC Press, Lyon, France.

- 14 Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, Dreicer R and Hansel DE (2007). Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 31(12):1777-1787.
- 15 Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A and Grignon D (2014). Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38(8):e20-34.
- 16 Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE and Olgac S (2009). Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 33(5):659-668.
- 17 Paner GP, McKenney JK, Barkan GA, Yao JL, Frankel WL, Sebo TJ, Shen SS and Jimenez RE (2011). Immunohistochemical analysis in a morphologic spectrum of urachal epithelial neoplasms: diagnostic implications and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 35(6):787-798.
- 18 Kosem M and Sengul E (2005). Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 39(1):89-92.
- 19 al-Izzi MS, Horton LW, Kelleher J and Fawcett D (1989). Malignant transformation in endometriosis of the urinary bladder. *Histopathology* 14(2):191-198.
- 20 Allen D, O'Brien T, Pingle P and Chandra A (2005). Endometrioid adenocarcinoma of the bladder. *Histopathology* 46(2):232-233.
- 21 Drew PA, Murphy WM, Civantos F and Speights VO (1996). The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. *Hum Pathol* 27(3):248-252.
- 22 Lah K, Desai D, Hadway P, Perry-Keene J and Coughlin G (2013). Primary vesical clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis: a rare case of mullerian origin. *Anticancer Res* 33(2):615-617.
- 23 Sung MT, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Tan PH and Cheng L (2008). Histogenesis of clear cell adenocarcinoma in the urinary tract: evidence of urothelial origin. *Clin Cancer Res* 14(7):1947-1955.
- 24 Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F and Albores-Saavedra J (1998). Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 29(12):1451-1456.

- 25 Oliva E, Amin MB, Jimenez R and Young RH (2002). Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol* 26(2):190-197.
- 26 Tong GX, Weeden EM, Hamele-Bena D, Huan Y, Unger P, Memeo L and O'Toole K (2008). Expression of PAX8 in nephrogenic adenoma and clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract: evidence of related histogenesis? *Am J Surg Pathol* 32(9):1380-1387.
- 27 Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, Silva EG, Ro JY and Deavers MT (2001). Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 20(3):252-259.
- 28 Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS (2005). Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103(6):1172-1178.
- 29 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, Grossman HB, Swanson DA and Millikan RE (2004). Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 172(2):481-484.
- 30 Mackey JR, Au HJ, Hugh J and Venner P (1998). Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159(5):1624-1629.
- 31 Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, Dinney CP and Siefker-Radtke A (2013). Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 64(2):307-313.
- 32 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines*. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed 1<sup>st</sup> March 2017).
- 33 Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, Inman BA, Kuban DA, Kuzel TM, Lele SM, Michalski J, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Richie JP, Sexton WJ, Shipley WU, Small EJ, Spiess PE, Trump DL, Wile G, Wilson TG, Dwyer M and Ho M (2013). Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 11(4):446-475.
- 34 Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD and Folpe AL (2000). Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 13(3):238-242.
- 35 Jones TD, Kernek KM, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Eble JN, Lin H, Pan CX, Tretiakova M, Baldrige LA and Cheng L (2005). Thyroid transcription factor 1 expression in

- small cell carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical profile of 44 cases. *Hum Pathol* 36(7):718-723.
- 36 Amin MB (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 22 Suppl 2:S96-s118.
- 37 Lopez-Beltran A and Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 37(11):1371-1388.
- 38 Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T, Lee RK, Karakiewicz PI, Zerbib M, Scherr DS and Shariat SF (2013). Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 49(8):1889-1897.
- 39 Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P and Boorjian SA (2012). The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 188(2):405-409.
- 40 Shah JB, McConkey DJ and Dinney CP (2011). New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 17(9):2608-2612.
- 41 Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Bohle A, Palou Redorta J and Roupret M (2013). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 64(4):639-653.
- 42 Gardmark T, Bladstrom A, Hellsten S and Malmstrom PU (2006). Analysis of clinical characteristics, management and survival of patients with Ta T1 bladder tumours in Sweden between 1997 and 2001. *Scand J Urol Nephrol* 40(4):276-282.
- 43 Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M and Weider J (2005). Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 66(6 Suppl 1):4-34.
- 44 Zincke H and Utz DC (1986). Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology* 27(3):288.
- 45 Wolf H, Olsen PR, Fischer A and Hojgaard K (1987). Urothelial atypia concomitant with primary bladder tumour. Incidence in a consecutive series of 500 unselected patients. *Scand J Urol Nephrol* 21(1):33-38.
- 46 Koss LG (1979). Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol* 10(5):533-548.
- 47 Zieger K, Marcussen N, Borre M, Orntoft TF and Dyrskjot L (2009). Consistent genomic

- alterations in carcinoma in situ of the urinary bladder confirm the presence of two major pathways in bladder cancer development. *Int J Cancer* 125(9):2095-2103.
- 48 Dalbagni G (2007). The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 4(5):254-260.
- 49 Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M and Shapiro A (2009). The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 27(3):258-262.
- 50 Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A and Zlotta A (2010). An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 57(1):60-70.
- 51 Dyrskjot L, Zieger K, Real FX, Malats N, Carrato A, Hurst C, Kotwal S, Knowles M, Malmstrom PU, de la Torre M, Wester K, Allory Y, Vordos D, Caillaud A, Radvanyi F, Hein AM, Jensen JL, Jensen KM, Marcussen N and Orntoft TF (2007). Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 13(12):3545-3551.
- 52 Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP and McConkey DJ (2014). Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 25(2):152-165.
- 53 Epstein JI, Amin MB, Reuter VR and Mostofi FK (1998). The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 22(12):1435-1448.
- 54 Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL and Bostwick DG (2000). Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 88(7):1663-1670.
- 55 Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH and Ho DM (2010). Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 133(5):788-795.
- 56 Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW and ten Kate F (2002). Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 55(12):900-905.

- 57 Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T and Kihara K (2003). Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 92(6):559-562.
- 58 Holmang S and Johansson SL (2002). Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 167(4):1634-1637.
- 59 Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C and Johansson SL (1999). Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 162(3 Pt 1):702-707.
- 60 Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P and Navone R (2001). Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 25(12):1528-1533.
- 61 Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoehr R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A and Zwarthoff EC (2008). Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 54(4):835-843.
- 62 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW and Kurth K (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49(3):466-465.
- 63 Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL and Debruyne FM (1993). Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 150(1):60-64.
- 64 Lutzeyer W, Rubben H and Dahm H (1982). Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 127(2):250-252.
- 65 Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB and Tolley DA (1989). Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 142(2 Pt 1):284-288.
- 66 Kilinc MF, Sonmez NC, Dalkilic A, Arisan S and Guney S (2014). Analysis of results of recurrence and progression rates of high-grade Ta bladder cancer and comparison with results of high-grade T1. *Urologia* 81(4):237-241.
- 67 Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P and Viggiano G (1983). Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European

- Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 129(4):730-733.
- 68 Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F and Vicente-Rodriguez J (2000). Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 164(3 Pt 1):680-684.
- 69 Herr HW, Donat SM and Reuter VE (2007). Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 178(4 Pt 1):1201-1205; discussion 1205.
- 70 Billis A, Carvalho RB, Mattos AC, Negretti F, Nogueira CR, Oliveira MC, Valenca JT, Jr., Adam RL, Cotta AC, Nunes MS and Dinamarco PV (2001). Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma--proposal of a system using combined numbers. *Scand J Urol Nephrol* 35(4):275-279.
- 71 May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, Gilfrich C, Borchardt R, Hoschke B, Kaufmann O and Gunia S (2010). Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* 57(5):850-858.
- 72 Gofrit ON, Pizov G, Shapiro A, Duvdevani M, Yutkin V, Landau EH, Zorn KC, Hidas G and Pode D (2014). Mixed high and low grade bladder tumors--are they clinically high or low grade? *J Urol* 191(6):1693-1696.
- 73 Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M and Montironi R (2004). Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro pathology and the Uro pathology Working Group. *Virchows Arch* 445(2):103-110.
- 74 The Royal College of Pathologists (RCPATH) (2013). Dataset for tumours of the urinary collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra). Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-tumours-of-the-urinary-collecting-system--renal-pelvis--ureter--urinary-bladder-and-urethra.html> (Accessed 16<sup>th</sup> February 2016).
- 75 Harnden P (2007). A critical appraisal of the classification of urothelial tumours: time for a review of the evidence and a radical change? *BJU Int* 99(4):723-725.
- 76 Mikulowski P and Hellsten S (2005). T1 G1 urinary bladder carcinoma: fact or fiction? *Scand J Urol Nephrol* 39(2):135-137.
- 77 van Rhijn BW, Musquera M, Liu L, Vis AN, Zuiverloon TC, van Leenders GJ, Kirkels WJ, Zwarthoff EC, Boeve ER, Jobsis AC, Bapat B, Jewett MA, Zlotta AR and van der Kwast TH (2015). Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications. *Mod Pathol* 28(5):695-705.



- 78 Kruger S, Thorns C, Bohle A and Feller AC (2003). Prognostic significance of a grading system considering tumor heterogeneity in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol* 35(2):169-173.
- 79 Cao D, Vollmer RT, Luly J, Jain S, Roytman TM, Ferris CW and Hudson MA (2010). Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 76(3):593-599.
- 80 Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstadter F, Hartmann A and Bertz S (2011). The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 107(3):404-408.
- 81 Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, Lin O, Jorda M, Jenkins LC, Soloway M, Epstein JI and Reuter VE (2013). ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 63(1):16-35.
- 82 Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF and Boorjian SA (2013). Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* 189(5):1670-1675.
- 83 Lopez-Beltran A, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupret M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E, Reymundo C, Luque RJ and Comperat E (2014). Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 465(2):199-205.
- 84 Wasco MJ, Daignault S, Bradley D and Shah RB (2010). Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* 41(2):163-171.
- 85 Cox R and Epstein JI (2011). Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 35(9):1337-1342.
- 86 Amin MB et al (2012). *Bladder Cancer*. Pathology Consensus Guidelines by the Pathology of Bladder Cancer Work Group. Soloway S, Khoury A (Eds). ICUD-EAU, Paris, France.
- 87 Nishiyama N, Kitamura H, Maeda T, Takahashi S, Masumori N, Hasegawa T and Tsukamoto T (2013). Clinicopathological analysis of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: prognostic value and clinical reliability of the 2004 WHO classification system. *Jpn J Clin Oncol* 43(11):1124-1131.
- 88 Patschan O, Sjudahl G, Chebil G, Lovgren K, Lauss M, Gudjonsson S, Kollberg P, Eriksson P, Aine M, Mansson W, Ferno M, Liedberg F and Hoglund M (2015). A Molecular Pathologic



Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 68(5):824-832.

- 89 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (Eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.
- 90 Amin MB, Gomez JA and Young RH (1997). Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol* 21(9):1057-1068.
- 91 McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW and Amin MB (2001). Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 25(3):356-362.
- 92 Tosoni I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Knonagel H, Alund G, Bannwart F, Mihatsch MJ, Gasser TC and Maurer R (2000). Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 85(1):48-53.
- 93 Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH, Janssen EA, Mestad O and Ogreid P (2003). Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 169(4):1291-1294.
- 94 van Rhijn BW, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MN, Alkhateeb S, Bangma CH, Jewett MA and Zlotta AR (2010). Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 106(2):206-211.
- 95 Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A and Ten Kate F (2000). The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol* 164(5):1533-1537.
- 96 Witjes JA, Moonen PM and van der Heijden AG (2006). Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology* 67(4):751-755.
- 97 Pathologists of the French Association of Urology Cancer Committee (1993). Lamina propria microinvasion of bladder tumors, incidence on stage allocation (pTa vs pT1): recommended approach. *World J Urol* 11(3):161-164.
- 98 Ro JY, Ayala AG and el-Naggar A (1987). Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* 11(9):668-673.
- 99 Paner GP, Shen SS, Lapetino S, Venkataraman G, Barkan GA, Quek ML, Ro JY and Amin MB (2009). Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33(1):91-98.

- 100 Paner GP, Brown JG, Lapetino S, Nese N, Gupta R, Shen SS, Hansel DE and Amin MB (2010). Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol* 34(6):792-799.
- 101 Miyamoto H, Sharma RB, Illei PB and Epstein JI (2010). Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34(3):418-422.
- 102 Cheville JC, Dundore PA, Bostwick DG, Lieber MM, Batts KP, Sebo TJ and Farrow GM (1998). Transitional cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 82(4):703-707.
- 103 Ollai BR, Kahane H and Epstein JI (2001). A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 25(6):794-801.
- 104 Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G and Wheeler TM (2006). Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 37(6):726-734.
- 105 Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K and Kirkali Z (2005). Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 48(5):760-763.
- 106 Lerner SP and Shen S (2008). Pathologic assessment and clinical significance of prostatic involvement by transitional cell carcinoma and prostate cancer. *Urol Oncol* 26(5):481-485.
- 107 Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA, Jr. and Shappell SB (2004). Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 171(2 Pt 1):646-651.
- 108 Wood DP, Jr., Montie JE, Pontes JE and Levin HS (1989). Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* 142(1):83-85.
- 109 Knoedler JJ, Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Thapa P, Tarrell RF and Frank I (2014). Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int* 114(6):832-836.
- 110 Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, Mishriki SF, N'Dow J and Grigor KM (2012). Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*

109(11):1666-1673.

- 111 Younes M, Sussman J and True LD (1990). The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 66(3):543-548.
- 112 Roupret M, Seisen T, Comperat E, Larre S, Mazerolles C, Gobet F, Fetissof F, Fromont G, Safsaf A, d'Arcier BF, Celhay O, Validire P, Rozet F, Irani J, Soulie M and Pfister C (2013). Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladder carcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol* 189(6):2069-2076.
- 113 Soukup V, Duskova J, Pesl M, Capoun O, Feherova Z, Zamecnik L, Hanus T and Babjuk M (2014). The prognostic value of T1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. *Urol Int* 92(2):150-156.
- 114 De Marco V, Cerruto MA, D'Elia C, Brunelli M, Otte O, Minja A, Luchini C, Novella G, Cavalleri S, Martignoni G and Artibani W (2014). Prognostic role of substaging in T1G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Clin Oncol* 2(4):575-580.
- 115 Orsola A, Werner L, de Torres I, Martin-Doyle W, Raventos CX, Lozano F, Mullane SA, Leow JJ, Barletta JA, Bellmunt J and Morote J (2015). Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer* 112(3):468-474.
- 116 Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG and Bostwick DG (1999). Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. *Cancer* 86(6):1035-1043.
- 117 van der Aa MN, van Leenders GJ, Steyerberg EW, van Rhijn BW, Jobsis AC, Zwarthoff EC and van der Kwast TH (2005). A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 36(9):981-986.
- 118 Chang WC, Chang YH and Pan CC (2012). Prognostic significance in substaging of T1 urinary bladder urothelial carcinoma on transurethral resection. *Am J Surg Pathol* 36(3):454-461.
- 119 van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJ, Bostrom PJ, van der Aa MN, Kakiashvili DM, Bangma CH, Jewett MA and Zlotta AR (2012). A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 61(2):378-384.
- 120 Hu Z, Mudaliar K, Quek ML, Paner GP and Barkan GA (2014). Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol* 18(2):49-52.
- 121 Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ and Kassouf W (2013).

Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 44(1):95-102.

- 122 Burger M, Witjes F, Babjuk M, Brausi M, Cheng C, Comperat E, Dinney C, Jager W, Otto W, Shah J, Thurof J (2012). *Bladder Cancer*. High grade Ta, CIS, and T1 urothelial carcinoma. Soloway S, Khoury A (Eds). EAU/ICUD, Paris, France.
- 123 Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, Skinner E, Denzinger S, Fradet Y, Isbarn H, Bastian PJ, Volkmer BG, Montorsi F, Kassouf W, Tilki D, Otto W, Capitanio U, Izawa JI, Ficarra V, Lerner S, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Kamat A, Dinney CP, Lotan Y and Shariat SF (2010). Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 57(2):300-309.
- 124 Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, Bastian PJ, Volkmer BG, Kassouf W, Novara G, Fritsche HM, Izawa JI, Ficarra V, Lerner SP, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Kamat AM, Dinney CP, Lotan Y, Marberger MJ and Fradet Y (2010). International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 105(10):1402-1412.
- 125 Eisenberg MS, Boorjian SA, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D and Frank I (2013). The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 190(6):2005-2010.
- 126 Kluth LA, Rieken M, Xylinas E, Kent M, Rink M, Roupret M, Sharifi N, Jamzadeh A, Kassouf W, Kaushik D, Boorjian SA, Roghmann F, Noldus J, Masson-Lecomte A, Vordos D, Ikeda M, Matsumoto K, Hagiwara M, Kikuchi E, Fradet Y, Izawa J, Rendon R, Fairey A, Lotan Y, Bachmann A, Zerbib M, Fisch M, Scherr DS, Vickers A and Shariat SF (2014). Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol* 66(5):913-919.
- 127 von Rundstedt FC, Mata DA, Groshen S, Stein JP, Skinner DG, Stadler WM, Cote RJ, Kryvenko ON, Godoy G and Lerner SP (2015). Significance of lymphovascular invasion in organ-confined, node-negative urothelial cancer of the bladder: data from the prospective p53-MVAC trial. *BJU Int* 116(1):44-49.
- 128 Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB and Epstein JI (1990). Use of Ulex europaeus agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol* 3(1):83-88.
- 129 Lopez JI and Angulo JC (1995). The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 27(1):27-33.
- 130 Kunju LP, You L, Zhang Y, Daignault S, Montie JE and Lee CT (2008). Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical

cystectomy specimens. *J Urol* 180(5):1928-1932.

- 131 Andius P, Johansson SL and Holmang S (2007). Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 70(4):758-762.
- 132 Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA and Joudi FN (2009). The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 103(4):475-479.
- 133 Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS, Chung J and Lee KH (2009). Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 182(6):2625-2630.
- 134 Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A and Kassouf W (2012). Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 109(7):1026-1030.
- 135 Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, Rink M, Karakiewicz PI, Schoenberg MP, Lerner SP, Sonpavde G, Sagalowsky AI and Gupta A (2013). Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int* 111(8):1215-1221.
- 136 Branchereau J, Larue S, Vayleux B, Karam G, Bouchot O and Rigaud J (2013). Prognostic value of the lymphovascular invasion in high-grade stage pT1 bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 11(2):182-188.
- 137 Olsson H, Hultman P, Rosell J and Jahnson S (2013). Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours. *Scand J Urol* 47(3):188-195.
- 138 Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, Salinas D and Orsola I (2005). Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 48(2):231-238.
- 139 Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromecki TF, Scherr DS, Lotan Y, Raman JD, Kassouf W, Zigeuner R, Remzi M, Bensalah K, Weizer A, Kikuchi E, Bolenz C, Roscigno M, Koppie TM, Ng CK, Fritsche HM, Matsumoto K, Walton TJ, Ehdai B, Tritschler S, Fajkovic H, Martinez-Salamanca JI, Pycha A, Langner C, Ficarra V, Patard JJ, Montorsi F, Wood CG, Karakiewicz PI and Margulis V (2012). Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 61(4):818-825.

- 140 Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, Razmjoo M and McKiernan JM (2012). Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 110(6):798-803.
- 141 Hurel S, Roupret M, Ouzzane A, Rozet F, Xylinas E, Zerbib M, Berod AA, Ruffion A, Adam E, Cussenot O, Houlgatte A, Phe V, Nouhaud FX, Bensadoun H, Delage F, Guillotreau J, Guy L, Karsenty G, De La Taille A and Colin P (2013). Impact of lymphovascular invasion on oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 111(8):1199-1207.
- 142 Lee SM, Russell A and Hellawell G (2015). Predictive value of pretreatment inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *Korean J Urol* 56(11):749-755.
- 143 Gakis G, Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Le Bret T, Ribal MJ and Sherif AM (2013). EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 64(5):823-830.
- 144 Algaba F (2006). Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 16(5):367-371.